Aus dem Anaesthesie-Zentrum der Universität Marburg
Leiter: Prof. Dr. H. Oehmig

und der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
Leiter: Prof. Dr. M. Schwaiger

---

24 - Stunden - Schwankungen des Blutvolumens bei gesunden Versuchspersonen und chirurgischen Patienten

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Helwig Ritter

aus Kassel

Marburg 1968

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Anaesthesie-Zentrum der Universität Marburg
Leiter: Prof. Dr. H. Oehmig

und der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
Leiter: Prof. Dr. M. Schwaiger

---

24 - Stunden - Schwankungen des Blutvolumens bei gesunden Versuchspersonen und chirurgischen Patienten

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Helwig Ritter

aus Kassel

Marburg 1968

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 6. Februar 1968
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr.med. R. Siegert

Referent: Prof. Dr.med. H. Oehmig

Correferent: Doz. Dr.med. I. Staib

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1.0 Einleitung und Problemstellung 1

2.0 Zur Physiologie der Flüssigkeitsräume, insbesondere des Blutvolumens 2

2.11 Blutkreislauf 2

2.12 Blutverteilung 3

2.13 Flüssigkeitsräume 3

2.14 Wasserbilanz 4

2.15 Blutvolumenregulation 5

2.16 Rhythmik 7

2.17 Blutmenge 9

2.18 Physiologische Varianten des normalen Blutvolumens 9

2.19 Pathologische Abweichungen vom Normalblutvolumen 11

2.110 Bezugsgrößen für das Blutvolumen 11

2.21 Klinische Bedeutung der Anwendung von Zucker-, Salz- und kolloidalen Lösungen 13

2.211 Zucker- und Salzlösungen 13

2.212 Kolloidale Lösungen 13

2.3 Übersicht über bisher bekannte Wirkungen gebräuchlicher Infusionslösungen und Blut- (bzw. Plasma-) Transfusionen 14

2.31 Salzfreie isotonische Lösungen 14

2.32 Isotonische Salzlösungen 14

2.33 Kolloidale Lösungen 16

2.331 Gelatineabkömmlinge 16

2.332 Polyvinylpyrrolidon 18

2.333 Dextrane 19

2.334 Vollblut, Plasma, Erythrocyten 23

3.0 Eigene Untersuchungen 24

3.1 Methodik 24

3.11 Apparatur 24

3.2 Untersuchungsgang 30

3.21 Normalpersonen 30

3.211 Gruppe N10 30
3.212 Gruppe N6 31
3.22 Klinische Fälle 31
3.221 Gruppe K9 32
3.222 Gruppe K10 33
3.223 Gruppe K13 33

4.0 Ergebnisse 34
4.11 Gruppe N10 (3.211) 35
4.12 Gruppe N6 (3.212) 36
4.13 Gruppe K9 (3.221) 38
4.14 Gruppe K10 (3.222) 39
4.15 Gruppe K13 (3.223) 40

5.0 Besprechung 40
5.1 Tagesschwankungen des Blutvolumens 41
5.2 Wirkung der Flüssigkeitszufuhr 48
5.3 Schlußfolgerung 51

6.0 Zusammenfassung 53

Literaturverzeichnis 54

24-Stunden-Schwankungen des Blutvolumens bei gesunden Versuchspersonen und chirurgischen Patienten.

1.0 Einleitung und Problemstellung

Zur Darstellung der Wirkungsweise von Infusionslösungen, seien es kristalloide, kolloide oder bluthomologe Lösungen, sind bisher zahlreiche Untersuchungen angestellt worden. In jenen, die sich mit der Beeinflussung des Blutvolumens befassen, beziehen sich die Autoren entweder auf von anderen übernommene Normalvolumina, auf ein selbst ermitteltes Durchschnittsblutvolumen oder auf ein jeweils in den einzelnen Fällen als absolut gesetztes "Normvolumen", d.h. den jeweils ersten individuellen Meßwert.

Der Einfluß möglicher physiologischer "Tagesschwankungen" des Blutvolumens, d.h. einer eigengesetzlichen Tag-Nacht-Rhythmik der Blutvolumengröße innerhalb der bekannten Tag-Nachtschwankungen des gesamten Kreislaufs und Wasserhaushalts, auf die nach Infusionen festgestellten Blutvolumenveränderungen, wurde bisher nicht berücksichtigt.

Fehlt also bei den klinischen Untersuchungen über infusionsbedingte Blutvolumenschwankungen eine Stellungnahme zu möglichen rhythmischen tageszeitlichen Schwankungen dieser Teilgröße der Kreislauffunktion,so gibt es hierzu jedoch einen Hinweis von dem Physiologen Menzel (106. 109. 110.), der bei Messungen von tagesrhythmischen Schwankungen anderer Kreislaufgrößen - gewissermaßen als Nebenbefund - eine Schwankung der zirkulierenden Blutmenge fand.

Neben Beobachtungen über jahreszeitliche Schwankungen des Blutvolumens gibt es zahlreiche Untersuchungen über Blutmengenänderungen unter physiologischen und unphysiologischen oder pathophysiologischen Bedingungen. Man vermißt jedoch eine klare Stellungnahme zu den Fragen: gibt es

1. Veränderungen der Blutmenge, die durch den endogen zyklischen Rhythmus des gesamten Kreislaufs bedingt sind,
2. charakteristische Unterschiede dieser Blutvolumenänderungen bei sitzend (am-

bulant) und liegend (stationär) gemessenen Versuchspersonen?

Weiterhin ist zur Beurteilung der Volumenwirkung von Infusionslösungen wichtig zu wissen:

3. Welche Wirkungen haben langsame Infusionen verschiedener Lösungen auf die zirkulierende Blutmenge in der postoperativen Erholungsphase?
4. Ist eine Beziehung erkennbar zwischen physiologischen Tag-Nacht-Schwankungen der zirkulierenden Blutmenge und Blutvolumenänderungen nach Infusionen verschiedener Ersatzlösungen?

2.0 Zur Physiologie der Flüssigkeitsräume, insbesondere des Blutvolumens

2.11 Blutkreislauf

In der Darstellung des Blutkreislaufs hat sich in den letzten Jahren eine neue funktionelle Betrachtungsweise durchgesetzt (45. 46. 47. 135.). Anstelle der anatomischen Einteilung des Kreislaufs in den großen und kleinen Kreislauf trennt man heute in arterielles und extraarterielles System. Das arterielle System ist gekennzeichnet durch seine relativ starke und starre Wand und seinen größeren Widerstand. Dagegen bietet das extraarterielle System mit seiner relativ schwachen und sehr dehnbaren Wand einer Volumenzunahme wesentlich geringeren Widerstand. Diese Unterschiede führten zu Bezeichnungen wie Hochdruck- und Niederdruck (bzw. Kapazitäts-) -System. Letzteres umfaßt den venösen Gefäßabschnitt vom Kapillarsystem aller Organe, bzw. vom interstitiellen Flüssigkeitsraum, über das rechte Herz und die Lunge bis zur Mitralklappe.

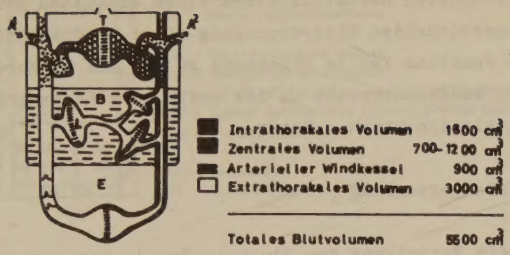

Abb. 1 (nach Gauer (46.)): Darstellung der Blutmenge und der Dehnbarkeit der wichtigsten Kreislaufabschnitte. Der arterielle Windkessel enthält nur etwa 900 cm^3 von 5500 cm^3 totalem Blutvolumen. Seine Dehnbarkeit ist etwa 200 mal kleiner als die des Niederdrucksystems. Das "intrathorakale Blutvolumen" (punktiert) wird durch Injektion eines Indikators in eine Vene bei A^1 und Abnahme aus einer Arterie bei A^2 bestimmt. Das zentrale Blutvolumen im engeren Sinne (schraffiert) umfaßt das Lungenblutvolumen und das diastolische Volumen des linken Herzens. Aus diesem Volumen kann der linke Ventrikel schöpfen bei vorübergehendem Aufhören des venösen Zustroms. Die Kreislauforgane im luftgefüllten Thoraxraum T sind elastisch aufgehängt. Im Bauchraum B liegt das Gefäßbett von Milz, Darm und Leber im nicht kompressiblen, wäßrigen Bauchinhalt. Es kann sein Volumen nur ändern, wenn die Bauchwand nachgibt. Der Extremitätenkreislauf E ist durch die Venenklappen gegen plötzliche Ausweitung bei akuter Druckerhöhung in den zentralen Venen geschützt.

Die Funktion des Niederdrucksystems beruht vor allem in der ausgleichenden Abstimmung des Blutvolumens auf den Gefäßtonus (Hämostatik bzw. Hämostase). Das arterielle System gewährleistet durch eine Abstimmung des Minutenvolumens auf den peripheren Gefäßwiderstand einen adäquaten Blutdruck, der zur ausreichenden Blutversorgung aller Organe erforderlich ist. Seine Funktion ist im Gegensatz zu der des Niederdrucksystems, dessen Wanddehnbarkeit um das zweihundertfache größer ist, also rein dynamischer Natur.

2.12 Blutverteilung

Über die Verteilung des Blutvolumens in den verschiedenen Gefäßabschnitten weiß man (46. 47. 165. 171.), daß sich im arteriellen System 10-15 % des Gesamtvolumens befinden, und die intrathorakalen Kreislauforgane 25-30 % des Gesamtvolumens enthalten. Darin sind das zentrale Blutvolumen (begrenzt durch Pulmonal- und Aortenklappe), das Volumen des rechten Herzens und der großen intrathorakalen Venen zusammengenommen (Abb. 1).

Danach macht das Blutvolumen des extrathorakalen Kreislaufs (46. 165. 171.) etwa 70 % des Gesamt- Blutvolumens aus. Eine weitere prozentuale Aufgliederung des extrathorakalen Blutvolumens in den verschiedenen Organbezirken wird von Gauer angeführt (46.). Dabei wird darauf hingewiesen, daß Schwankungen des Blutgehalts(im Mesenterialkreislauf bei Muskelarbeit und in den unteren Extremitäten bei orthostatischer Belastung)von 10 % des Gesamtblutvolumens physiologischerweise möglich sind. Die Volumenvermehrung in den unteren Extremitäten findet weitgehend (zu etwa 80 %) auf Kosten des intrathorakalen Blutvolumens statt ("hämodynamische Reserveblutmenge") (163. 165.).

2.13 Flüssigkeitsräume

Das im Hoch- und Niederdrucksystem zirkulierende Flüssigkeitsvolumen darf jedoch nicht isoliert betrachtet werden. Zusammen mit dem interstitiellen und intrazellulären Flüssigkeitsvolumen bildet es als Gesamtkörperflüssigkeit die Gegengröße zur festen Körpermasse.

Abb. 2 (nach Mertz (115.)): Darstellung des Verhältnisses von fester Körpermasse zum Gesamt-Körperwasser.

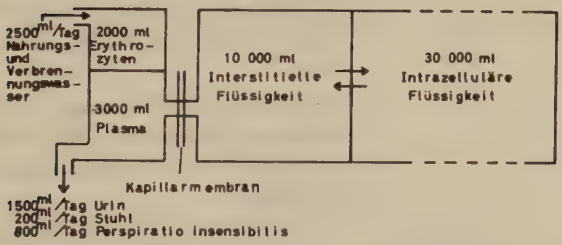

Abb. 3 (nach Uehlinger u. Bühlmann (171.) und Gamble (43.)): Schematische Darstellung der Wasserbilanz und der Grösse der verschiedenen Flüssigkeitsräume des Organismus. Blutplasma und interstitielle Flüssigkeit bilden zusammen den extrazellulären Flüssigkeitsraum. (Es ist ein Körpergewicht von 70 kg angenommen).

Nach Mertz (115.) läßt sich das Verhältnis von fester Körpermasse zum Gesamt-Körperwasser im einzelnen folgendermaßen schematisch aufzeichnen: (Abb. 2). In diesem Schema (Abb. 2) macht das Gesamt-Körperwasser 61 % des Körpervolumens aus. Auf die fettfreie Körpermasse (Körpergewicht abzüglich des mittels Propangas bestimmten Fettgehalts) bezogen, errechnet sich ein Wassergehalt von 71-73 % (102. 122. 137.). Diese im Dreikammersystem (I Plasmavolumen, II Interstitielles Volumen, III Intrazelluläres Volumen) enthaltene große Wassermenge befähigt den Körper dazu, Schwankungen der Flüssigkeitszufuhr und des Flüssigkeitsverlustes "abzupuffern", so daß keine stärkeren Änderungen des osmotischen Druckes im Blut auftreten.

2.14 Wasserbilanz

Das Zusammenwirken mehrerer Faktoren führt unter physiologischen Verhältnissen zu einem Ausgleich von Wasserein- und ausfuhr. Diese Faktoren sind:

1. die weitgehend der Starlingschen Gesetzmäßigkeit folgende Nettoverschiebung von Flüssigkeit im Kapillargebiet,
2. das als Donnan-Gleichgewicht bezeichnete Ionenverhältnis in den verschiedenen Flüssigkeitskompartimenten,
3. die Regulation des Salz-Wasserhaushalts (Adiuretin, Aldosteron).

Die Daten der Wasserbilanz des gesamten Organismus ergeben sich aus einem Schema von Uehlinger und Bühlmann (171.),(Abb. 3). Diese Werte stimmen mit den Angaben von Netter (122.) überein. Sie stützen sich auf Erkenntnisse von Gamble (43.) und Reeve (152.) und sind bei der Beobachtung über größere Zeiträume hinweg als konstante Größen der Wasserbilanz erkannt worden (122.).

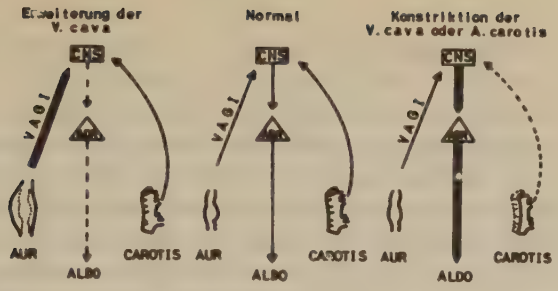

Abb. 4 (nach Bartter und Gann (8.)): Schematische Darstellung zu einer Vorstellung der Aldosteronsekretion. Es wird ein dualistischer Mechanismus angenommen, der einmal eine Abnahme (z.B. durch Aufhebung einer Konstriktion der Vena cava) zum anderen eine Zunahme (z.B. durch Konstriktion der Vena cava oder Arteria carotis) der Aldosteronsekretion vermittelt. (Abkürzungen (engl.): AUR = rechter Vorhof und große Gefäße, CNS = Zentralnervensystem, ADR = Nebennierenrinde, ALDO = Aldosteron).

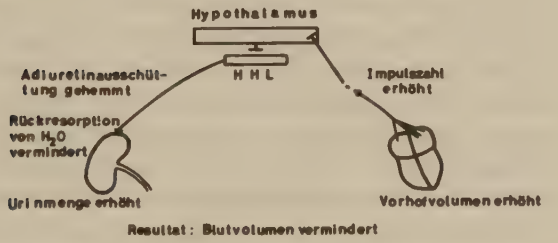

Abb. 5 (nach Rein u. Schneider (135.)): Schematische Darstellung zu einer Vorstellung der Blutvolumenregulation.

2.15 Blutvolumenregulation

Das Blutvolumen ist im Gegensatz zu den Volumina der anderen Flüssigkeitskompartimente des Körpers eine nahezu konstante Größe. Das hat viele Untersucher dazu veranlaßt, über die bekannten Regulationsmechanismen des Salz-Wasserhaushalts hinaus Rezeptoren, Afferenzen und Effektoren zu vermuten. Die Effektoren sollen dabei allein vom Volumen der Blutflüssigkeit affektorisch angeregt werden, über verschiedene Reaktionsketten, vor allem solche hormonaler Natur, korrigierende Maßnahmen zur Ausbalancierung dieser Volumengröße auszulösen.

Die bisher vorliegenden Untersuchungen lassen direkte Zusammenhänge mit den Tag-Nacht-Schwankungen der zirkulierenden Blutmenge vermuten. Die wesentlichsten übereinstimmenden Befunde sollen daher, trotz ihres hypothetischen Charakters, kurz aufgeführt werden.

Während die Volumenrezeptoren im arteriellen System der Barorezeptorenzone der Arteria carotis communis (3. Pufferner) (44.), stimuliert durch Pulsdruckschwankungen, vorwiegend die Aldosteronfreisetzung zu beeinflussen scheinen (8.) (Abb. 4), werden die im Niederdrucksystem in thorakalen Venen (48. 168.), vor allem im linken Vorhof (22. 73. 74. 160.) gelegenen Rezeptoren für eine Beeinflussung der Adiuretinausscheidung verantwortlich gemacht. Diese Hypothesen sind durch anatomische und elektrophysiologische Befunde gestützt. Es ist bekannt, daß sich an den Übergangsstellen der intrathorakalen Venen in beide Vorhöfe ein Netzwerk von Nerven befindet, deren Endigungen denen im Carotis-Sinus ähneln (125. 169.). Paintal (129.) konnte u.a. sog. B-Rezeptoren nachweisen, die bei schneller passiver Wanddehnung eines Vorhofs während der enddiastolischen Füllungsphase (nicht während des maximalen Druckanstiegs in der Systole!) erregt werden. Neben anderen Mechanorezeptoren (Aortenrezeptor, Ventrikelrezeptor, A-Vorhof-Rezeptor) leiten diese Dehnungsrezeptoren ihre erhaltenen Impulse in einzelnen Fasern des zervikalen Vagus fort.

Diese Entdeckungen stützen die Theorie von Gauer und Henry (47.), wonach ein volumenregulatorischer Mechanismus durch

Änderungen des Füllungszustandes des linken Vorhofs ausgelöst wird. Der afferente Schenkel des Reflexes besteht danach aus den Paintal'schen B-Fasern, die zentripetal im Vagus verlaufend die Impulse zum Hypothalamus fortleiten. Von dort wird offenbar die beobachtete Verminderung der Adiuretinausschüttung im Hypophysenhinterlappen zentral gelenkt. Durch die Vergrößerung des Vorhofvolumens, das mit dem intrathorakalen Volumen eng korreliert (Unterdruckatmung (32. 48. 160.), Dehnung des linken Vorhofs durch einen Ballon (73.74.)), tritt eine Diurese ohne Erhöhung der Natrium- und Kaliumausscheidung (48. 160.) auf. Dies deutet Gauer als Indikator für den volumenregulatorischen Reflexerfolg.

Ein Schema nach Rein und Schneider (135.) mag diese "gängigste" Theorie über eine Art der Blutvolumenregulation durch neutrale Affektoren und hormonale Effektoren verdeutlichen (Abb. 5).

Im Gegensatz zu diesen Gauer'schen Befunden fanden Vermutungen über Rezeptoren in Bauchvenen, Kopfvenen und Beinvenen keine Bestätigung (26. 37. 85.). In einer neueren Veröffentlichung spricht sich auch Pearce (130.) gegen die Möglichkeit einer Beteiligung dieser Regionen des Niederdrucksystems an einer Regulation des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens bzw. des zirkulierenden Blutvolumens aus. Neuerdings sind diesem Diurese-Reflex von Gauer und Henry zwei weitere als unabhängig bezeichnete Volumenrezeptor-Mechanismen zur Seite gestellt worden.

Albert (2.) unterstützt die Hypothese von Davis (25.), nach der in der Niere ein solcher unabhängiger Mechanismus vorliegt. Die Volumenrezeptoren befinden sich in den Nierenglomerula-Arteriolen, die gegenüber Veränderungen in der Gefäßweite empfindlich sind. Die Impulse, ausgelöst durch eine verminderte Spannung in den afferenten Glomerula-Arteriolen, regen danach die iuxtaglomerulären Zellen zur Reninfreisetzung an. Der dadurch ausgelöste Renin-Mechanismus (Hypertensinogen-Hypertensin) wird dann eine Hypertensinproduktion zur Folge haben. Das Hypertensin löst in der Zona glumerulosa der Nebennierenrinde eine Aldosteronsekretion aus. Die durch Aldosteron in den Nierentubuli geförderte Natrium-Re-

tention führt zu gesteigerter Wasserrückresorption. Wenn der Normalzustand hergestellt ist, unterbinden das vermehrte Blutvolumen, der erhöhte Blutdruck oder die gesteigerte Nierendurchblutung durch eine Dehnung der afferenten Glomerula-Arteriolen die Aussendung weiterer afferenter Signale (negative Rückkopplung).

Einen weiteren wesentlichen Faktor für die Volumenregulation soll die Leber darstellen, da die Hormone des effektorischen Anteils der Blutvolumenregulation, vor allem Aldosteron und Adiuretin, dort inaktiviert werden (27. 28.). Änderungen der Leberdurchblutung bringen Änderungen der Inaktivierungsrate der Hormone mit sich. Daraus resultieren Änderungen der Wasserausscheidung (bzw. Wasserrückresorption), damit nach Albert (2.) Vermehrung oder Verminderung des Plasmavolumens. Wie bei den Gauer'schen Volumenregulationsmechanismen gilt auch hier die Diureseschwankung als Erkennungszeichen für Plasmavolumenveränderungen.

2.16 Rhythmik (endogen zyklische Änderungen von Kreislaufgrößen)

Die an der veränderten Wasserausscheidung abzulesenden Wirkungen der Blutvolumenregulationssystheme lassen damit Rückschlüsse auf die Größe des thorakalen Blutvolumens und des Blutvolumens im Niederdrucksystem zu. Da alle Körperfunktionen einer dem Organismus angeborenen Tagesperiodik unterliegen (6.), konnten auch für diese Teilgröße des Kreislaufs, das Blutvolumen, periodische Tag-Nacht-Schwankungen angenommen werden.

Über die hochfrequenten Rhythmen (z.B. Herz-, Atmungsrhythmik) und die hier hauptsächlich interessierenden langwelligen Rhythmen (Tag-Nacht-, Monats-, Jahresrhythmik) liegt heute ein überaus umfangreiches Untersuchungsmaterial vor. Daraus sollen einige für unsere Fragestellung interessante Ergebnisse zitiert werden:

Von Hosemann (79.) wurden zum erstenmal die bis dahin bestehenden Vorstellungen, daß die langwelligen Rhythmen im Gegensatz zu den endogen ausgelösten hochfrequenten Rhythmen rein exogener

Natur seien, umgestoßen. Später wurde auch von Menzel (111.112.) dargestellt, daß die Tag-Nacht-Rhythmik anderen biologischen Rhythmen mit sehr viel kürzerer oder längerer Periodendauer vergleichbar ist. Sie haben gemeinsam die Neigung zur Angleichung, Frequenzänderung und Überlagerung verschiedener Frequenzen. Menzel stellt damit klar, daß die 24-Stunden-Rhythmik (engl.: Circadian rhythm!) deutlich endogene Merkmale trägt.

Die für Körpertemperatur, Atmung, Leber, Magen, Darm, Niere, Blutkreislauf, Nervensystem, Blut und Gewebe gefundenen 24-Stunden-Rhythmen sind in verschiedenem Maße miteinander verflochten. Dennoch lassen sich, zur besseren Verdeutlichung der organspezifischen Eigengesetzlichkeit der Rhythmik, isoliert folgende Befunde zur Rhythmik des Blutkreislaufs, der Blutzusammensetzung und der Nierentätigkeit herausheben:

Die Pulsfrequenz hat ein Maximum um die Mittagszeit und ein Minimum in der Nacht (34. 39. 84. u.a.m.). Für den Blutdruck wurden Maxima spätnachmittags und die niedrigsten Werte nach Mitternacht festgestellt (39. 110.).

Schlagvolumen (86. 95) und Blutströmungsgeschwindigkeit (110.) haben ein Minimum in der Nacht. Die zirkulierende Blutmenge (106.) ist nachts vermehrt.

Damit stehen die rhythmischen Schwankungen der Blutbestandteile (Zellen, Plasma, Hormone, Stoffwechselprodukte, Elektrolyte etc.) im Zusammenhang. Aus Veränderungen des Hämatokritis, spezifischen Gewichtes und des Trockenrückstandes der Blutzellfraktion (56. 106. 107. 108. 109. 110.) schließt Menzel, daß nachts das Blut wasserreicher wird. Seine Erkenntnis basiert weiterhin auf den Befunden über Veränderungen der Plasmafraktion (56. 106.), sowie der nächtlichen Abnahme des Hämoglobinwertes (143. 174.) und der Zahl der roten Blutkörperchen (84. 143. 159. 174. u.a.m.).

Über die rhythmische Nierentätigkeit liegen die meisten gesicherten Beobachtungen vor. Das Maximum der Wasserausscheidung und das Minimum des spezifischen Harngewichts findet man am Tage, entsprechend das Minimum der Ausscheidung und das Maximum

Tabelle 1

B L U T M E N G E

Untersuchungsmaterial Zahl	Geschl.	Durchschnitts-Alter Jahre	Durchschnitts-Blutvolumen (ml/kg)	Methode	Veröffentlichung
92	m.		75	CO	Kjellberg u. Mitarb., Acta physiol. scand. 19, 136 (1950)
174	w.		62.1		
31	m.	30	77.5	RISA	Storaasli u. Mitarb., Surg.Gyn.Obst. 91, 458 (1950)
9	m.		84.5	Vital Rot	Merino, Blood, 5, 1 (1950)
53	m.	20-30	77.0	T 1824	Gregersen u. Nickerson, J.appl. Physiol. 3, 329 (1950)
14	m.	23	70.7	P 32, Fe 59	Lawrence u. Mitarb., Acta med.scand. 142, 117 (1952)
18	m.	21-77	77.7	RISA	
2	w.				
15	m.	21-67	82.3	RISA	Brady u. Mitarb., Surg.Gyn.Obst. 97, 25 (1953)
5	w.				
25	m.	20-43	68.3	P 32	
25	m.	20-43	78.1	RISA	
25	m.	20-43	81.3	T 1824	
	m.		61.5-69.8	P 32,	Berson, Bull. N.Y. Acad. Med. 30, 750 (1954)
	w.		59.0-66.5	Cr 51	
8	w.	20-35	66.48	P 32, T 1824	Wadsworth, Blood 9, 1205 (1954)
87	m.		77.6		Wollheim, Klin. Wschr.; 33, 1065 (1955)
20	w.		75.3		
	m.		80		Rein, Schneider, Einf. i. d. Physiol. d. Msch. 52 (1956)
	w.		68		
36	m.	76	71.3	T 1824	Schmidt u. Mitarb. Surgery 40, 938 (1956).
56	w.	77	64.4		
69	m.	14-76	u. 80.0	RISA	Baker u. Mitarb. Surg.Gyn.Obst., 104, 183 (1957)
89	w.				
102	m.	50-92	68.83	RISA	Schröder u. Mitarb., Zschr.f. Kreislauffschg. 47, 714 (1958)
12	w.				

Tabelle 1 (Ftzg.)

B L U T M E N G E

Untersuchungsmaterial		Durchschnitts-Alter	Durchschnitts-Blutvolumen	Methode	Veröffentlichung
Zahl	Geschl.	Jahre	(ml/kg)		
17	m.		73.6	T 1824, P 32	
36	m.		73.4	T 1824, Cr 51	Wollheim u. Mitarb., Klin. Wschr. 36, 800 (1958)
18	w.				
80	m.		71.6	T 1824, P 32	
51	w.				
25	m.		70.9	T 1824, Cr 51	
	m.		70-80		Rein, Schneider, Einf. i.d. Physiol. d. Msch. 144 (1960)
	w.		60-70		
	m.		77±10 %		Gauer (Landois, Rosemann), Lehrb. d. Physiol. d. Msch. I, 130 (1960)
26	m.	43.8	76.1	Cr 51	Rochlin u. Mitarb., Surg. Gyn. Obst. 111, 569 (1960)
19	w.	46.7	70.0		
11	m.	47.4	70,7	RISA	Blakely u. Mitarb., Surg. Gyn. Obst. 115, 257 (1962)
9	w.	56.3	59.5		
92	m.		79.3	RISA	Nadler u. Mitarb., Surgery 51, 224 (1962)
63	w.		64.0		
12	m.	28.8	74.6	RISA Volemetron	Kirchner, Atompraxis 9 (1962)
	m.		66.6	RISA, Cr 51	Albert, Anaesthesilogy 231 (1963)
	w.		61.1		

des spezifischen Harngewichts in der Nacht (18. 83. 117. 133. 161. u.a.m.). Popper (132.) und Sirota und Mitarbeiter (161.) beobachteten übereinstimmend das Maximum der tubulären Wasserrückresorption in der Nacht.

Obwohl über die wechselnde Blutfülle der Organe in Einzelfällen noch widersprüchliche Aussagen vorliegen, läßt sich über die Rhythmik des Blutkreislaufs folgendes zusammenfassend feststellen:

Der Blutkreislauf ist endogen zyklischen Veränderungen unterworfen. Nach den Beobachtungen einiger Autoren wird die zirkulierende Blutmenge in diesen Tag-Nacht-Rhythmus miteinbezogen. Im kranken Organismus können diese physiologischen Rhythmen aufgehoben bzw. umgekehrt werden. (112.).

2.17 Blutmenge

Die Blutmenge für Männer wird in der Literatur mit 61.5-84.5 ml/kg angegeben. Für Frauen wurden Werte von 59.0-70.0 ml/kg gefunden. Diese Werte sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die häufigsten Werte sind 75 ml/kg für Männer und 65 ml/kg für Frauen.

2.18 Physiologische Varianten des normalen Blutvolumens

Sjöstrand (162. 164.) beobachtete, daß die Blutmenge von der frühen Kindheit bis zur Pubertät entsprechend der körperlichen Entwicklung zunimmt, und zwar bei Knaben in gleichem Maße wie bei Mädchen. Von der Pubertät an nimmt das Blutvolumen bei Männern bis zur vollen Reife im Bezug zur Körpergröße und zum Körpergewicht zu, während es sich bei Frauen in dieser Zeit im Verhältnis zu diesen beiden Bezugsgrößen verringert. Von diesem Zeitpunkt des erreichten Erwachsenenalters an bis ins hohe Alter (70 Jahre und älter) bleibt dann die Blutmenge und das Totalhämoglobin normalerweise unverändert. Das Blutvolumen und das Totalhämoglobin bleibt bei erwachsenen Frauen demnach niedriger als bei erwachsenen Männern. Die Beständigkeit der Größe des

Blutvolumens bezogen auf das Körpergewicht, bzw. die Körperoberfläche im Erwachsenenalter (15. 23. 30. 70. 146. 151. 162. 178.) und der Unterschied der Blutmenge zwischen den Geschlechtern (2. 7. 17. 24. 94. 120. 135. 136. 142. 175. 183.) werden von vielen Autoren bestätigt.

Andere Autoren fanden eine Abnahme der Blutmenge bezogen auf Körpergewicht oder Körperoberfläche im Alter (54.)

Sowohl die Zunahme der Blutmenge durch längeres Training (21. 61. 94. 164.), beim Hitzeausgesetztsein (10. 11. 38. 61. 187. 188.), im Frühling und im Sommer (38. 105. 164. 187.), während der Schwangerschaft (12. 53. 164. 173. u.a.m.), als auch die Abnahme durch längere Bettruhe (61. 94. 170.), in der Kälte (10. 11. 187.), im Herbst und Winter (105. 164. 187. 188.) gelten trotz einiger kritischer Stimmen (9. 88. 167.) als gesichert.

Nach kurzen Übungen (21. 57. 61. 87.) oder kurzen Arbeiten (171.) (im Sitzen mehr als im Liegen), nach längerem aufrechten Stehen und Lageänderungen vom Liegen zum Stehen (2. 61. 96. 104. 105.) wurde eine Blutvolumenverminderung beobachtet. Eine Zunahme der aktiven Blutmenge fand man bei Änderung der Körperhaltung vom Stehen zum Liegen (61. 104. 105. 134.).

Bei Beobachtungen an Menschen und im Tierexperiment konnte eine Vermehrung des Blutvolumens, infolge der Zunahme des Zellvolumens, nach längerem Aufenthalt in großen Höhen nachgewiesen werden (41. 99. 100. 113.).

Eine Zunahme des Blutvolumens nach der Nahrungsaufnahme im Splanchniusgebiet wie in den nicht zum Splanchnius gehörenden Bereichen errechneten sich Reininger und Sapirstein (138.) nach Angaben von Brandt und Mitarbeiter (19.) und Paine und Shock (128).

An Ratten konnten sie diese Berechnungen vergleichsweise nachprüfen und bestätigen. Sie wiesen nach den Mahlzeiten einen gleichförmigen Anstieg des Blutflusses in allen Organen, außer im Gehirn, während der Verdauung nach. Sie folgerten daraus, daß die Splanchnius-Organe nicht auf Kosten der anderen Organe

besser versorgt werden, sondern daß auch alle anderen Organe vom vermehrten Herzminutenvolumen, während der Verdauung, profitieren.

2.19 Pathologische Abweichungen vom Normalblutvolumen

Abgesehen von akuten Blutverlusten wird eine Verminderung des Blutvolumens gefunden bei Verbrennungen (123. 124.), Peritonitis und Ileus (24. 124.), fortgeschrittenen Carcinomen, Tuberkulose, chronischen Eiterungen (153. 164.), Anämien (55. 66. 164.), Hungerzuständen (75. 89.), essentieller Hypertension (142. 189.), Überbestrahlung mit radioaktiven Substanzen (24. 131.), chronischen Wundinfektionen (101. 164.), bei längerer Bettlägerigkeit (164. 170.), bei Morbus Addison (24.) und bei Dehydratation (58. 60. 97.).

Dagegen findet man das Blutvolumen vermehrt in Verbindung mit kardiovaskulären Störungen (121. 150. 172.), arteriovenösen Fisteln (35. 121. 176.), chronischer Hypoxie (189.) und Polycythämie (55. 172. 176.), Bronchiektasen, Cystenlungen (153.) und myeloischen Leukämien (148.).

Wollheim (182. 183.) unterteilt diese pathologischen Blutvolumenveränderungen in Plusdekompensation und Minusdekompensation. Bei der Plusdekompensation ist das Herzminutenvolumen relativ zu klein gegenüber der aktiven Blutmenge, ein Zustand, der bei kardiovaskulärer Dekompensation (Stauung, Oedeme, erhöhter Venendruck etc.) als Folge von Vitien, Cor pulmonale oder Hypertonien auftritt.

Umgekehrt ist bei der Minusdekompensation die Blutmenge vermindert, bzw. im Verhältnis zur Gefäßkapazität zu klein und der Blutrückstrom zum Herzen zu gering. Diese Art der kardiovaskulären Dekompensation kann sich bei Patienten mit Gefäßinsuffizienzen zusammen mit Vitien, Hypertonien und hauptsächlich nach Myokardininfarkten entwickeln.

2.110 Bezugsgrößen für das Blutvolumen

Die Blutvolumenwerte werden meist auf Körpergewicht und Körper-

größe bezogen. Sie allein sind klinisch schnell genug erfaßbar.

In der Literatur wird daneben eine große Anzahl anderer Parameter angeführt.

Messungen an Versuchspersonen von extremem Somatotypus (24. 59.) ergaben bei Fettleibigen (Endomorphen) geringere Blut- und Plasmavolumina im Verhältnis zu Körpergewicht und Körperoberfläche und größere Plasmavolumina im Verhältnis zur Körpergröße als bei Normalpersonen.

Bei mageren Versuchspersonen (extrem Ectomorphen) fand man das Umgekehrte, nämlich höheres Blut- und Plasmavolumen im Verhältnis zum Körpergewicht und niedrigere Volumina im Verhältnis zur Körpergröße.

In diesem Sinne lassen sich auch für weibliche und männliche extreme Somatotypen (einschließlich extrem Mesomorphe) charakteristische Unterschiede in den Volumengrößen feststellen.

Von Davis (24.) wurden die Beziehungen zwischen dem sog. Longitudinal-Gewicht (Minimalgewicht für eine gegebene Körperlänge) und dem basalen Blutvolumen ($BBV = \frac{\text{Körpergröße}^2\ (\text{cm})}{10}$) überprüft.

Börner u. Mitarb. (16.) fanden ein relativ großes Blutvolumen bei fettleibigen Personen, wenn die Blutmenge auf das Körpergewicht bezogen wurde. Ihre Befunde basieren auf einer neuen Definition des Körperfettgehalts. Sie geben als Maß für den Fettgehalt ein sog. "relatives" Gewicht an, das ist die prozentuale Abweichung vom Sollgewicht.

Wennesland u. Mitarb. (178.) stellten eine Tabelle auf, aus der die Blutvolumina, bezogen auf die Kombination von Größe und Gewicht, abgelesen werden können.

Baker u. Mitarb. (7.) gewannen aus Untersuchungen an 150 Versuchspersonen einen neuen (empirischen) Wert für das Normalblutvolumen bezogen auf die Körperoberfläche.

Eine ausführliche Darstellung der Vorteile beim Bezug der Blutmenge auf die fettfreie Körpermasse (lean body weight, bzw. lean body mass) findet man bei Gregersen und Rawson (61.).

Theoretisch interessant sind Ergebnisse von Sjöstrand (165.), Schmidt u. Mitarb. (147.) und anderen. Sie fanden bei gesunden Männern, Frauen und Sportlern positive Korrelationen zwischen Blutvolumen, Herzvolumen und körperlicher Leistung.

Schröder u. Mitarb. (151.) stellten ein Normogramm auf mit Sollwerten, die den geschätzten Fettanteil (variable Gewichts-Größen-Relation) berücksichtigen. Aus Untersuchungen von Nadler u. Mitarb. (120.) ist zu entnehmen, daß in der Klinik Größe, Gewicht und Geschlecht als Bezugsgrößen für das Blutvolumen praktisch am erfolgreichsten verwendet werden können.

2.21 Klinische Bedeutung der Anwendung von Zucker-, Salz- und kolloidalen Lösungen.

2.211 Zucker- und Salzlösungen

dienen dem Chirurgen bei der Infusionstherapie vor, während und nach der Operation. Er therapiert damit Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts. Mit Wiemers (179.) unterscheiden wir Basis- und Ersatztherapie. Als "Basistherapie" definiert Wiemers die Gabe von Infusionen zur Aufrechterhaltung der physiologischen Salz- und Wasserbilanz bei Verhinderung der normalen oralen Zufuhr ohne gleichzeitig vorliegende zusätzliche Verluste oder Stoffwechselentgleisungen. "Ersatztherapie" bedeutet: Ausgleich unphysiologischer Elektrolyt- und/oder Flüssigkeitsverluste. Durch verschieden zusammengesetzte Infusionslösungen lassen sich gezielte Auffüllungseffekte im Gesamtkörperwasser oder extrazellulären Flüssigkeitsraum oder Gefäßsystem erreichen.

Für die Klinik ist die Infusionstherapie in erster Linie Ersatztherapie (intra- und postoperativ zur Erhaltung der Homöostase) zu der postoperativ - wegen der Nahrungskarenz - eine Basistherapie zusätzlich erforderlich werden kann.

2.212 Kolloidale Lösungen

wurden in den letzten 15 Jahren vornehmlich zur Therapie

von Blutverlusten, zur Normalisierung des Blutvolumens verwendet. Neuerdings werden diese Kolloide zur Prophylaxe einer akuten Kreislaufinsuffizienz angewendet; es wird damit absichtlich eine Hypervolämie erzeugt (sog. "induzierte Hypervolämie" (90. 91.)). Diese neue Möglichkeit der Kreislaufstabilisierung ist auf genaue Kenntnis der Volumenwirkung der kolloidalen Infusionslösungen angewiesen. Im folgenden Abschnitt wird deshalb eine Literaturübersicht gegeben.

2.3 Übersicht über bisher bekannte Wirkungen gebräuchlicher Infusionslösungen und Blut- (bzw. Plasma-) Transfusionen

2.31 Salzfreie isotonische Lösungen (Dextrose, Laevulose, Invertzucker)

Bei Untersuchungen über eine Ersatztherapie extrazellulärer Flüssigkeitsverluste (insbesondere: Verminderung des Blutvolumens)wurde festgestellt, daß hierbei Infusionen salzloser isotonischer Lösungen nicht indiziert sind. Sie führen durch Überwässerung des Intrazellularraums zur Wasserintoxikation (179.), bzw. zur hypotonen Hyperhydratation (152.), ohne das Blutvolumen anzuheben.

2.32 Isotonische Salzlösungen (Ringer-, Kochsalz-, Hartmann-, Darrow- etc.)

Bei reinen Blutverlusten sind die Infusionen isotonischer Salzlösungen im Hinblick auf eine Volumenwirkung unwirksam, da - wie aus tierexperimentellen Untersuchungen bekannt wurde - Salzlösungen das Gefäßsystem in der gleichen Geschwindigkeit wie sie infundiert werden auch wieder verlassen (145.), im wesentlichen also nur zu einer Vermehrung des extravasalen extrazellulären Volumens führen.

Aus der Klinik weiß man außerdem, daß sich nach Infusionen natriumhaltiger Salzlösungen Oedeme im Entzündungs- bzw. Wundgebiet (144.), im Magenstumpf (nach Magenresektionen), in der Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals und der Lunge ausbilden können. (145. 154.).

Ihre Wirkung auf das Blutvolumen untersuchten u.a. Gelin u. Mitarb. (52.). Sie konnten nach einstündiger Infusion von 500 ml 0.9 %-iger NaCl-Lösung keinen signifikanten Effekt im Bezug auf eine Vermehrung des Plasmavolumens feststellen.

Grüning und Roth (65.) konnten als einzige Untersucher bisher eine halbe Stunde nach Gabe von physiologischer Kochsalzlösung mittels Cr^{51}-markierter Erythrocyten eine Blutvolumenzunahme messen, die der Menge der infundierten Lösung entsprach. Jedoch stellten sie eine halbe Stunde später schon einen starken Abfall des Blutvolumens fest, das sich dann auf den Ausgangswert einpendelte.

Schwartzkopff und Rensch (157.) infundierten zehn gesunden Versuchspersonen innerhalb von 7.85 Stunden je 5160 ml physiologische Kochsalzlösung (Einlaufgeschwindigkeit: 10.85 ml/min.). Während dieser Infusionszeit nahm das Plasmavolumen (gemessen mit T 1824) im Durchschnitt nur 820 ml zu. Das Erythrocytenvolumen nahm - nach Vermutung der Autoren infolge der häufigen Blutentnahmen - um 150 ml ab. Die zugeführte Kochsalzmenge von 46.3 g konnte innerhalb von 24 Stunden nicht ausgeschieden werden, da sie die errechnete maximale Ausscheidungsfähigkeit der Niere für Kochsalz von 31.9 g überschritt. Es kam zu einem Kaliumaustritt aus den Zellen und Verlust durch die Niere. Daher wird hier wie auch bei anderen Autoren (78. 152. 179.) auf die Notwendigkeit einer folgenden Kaliumsubstitution bei fortgesetzten Kochsalzinfusionen hingewiesen. Nach den Berechnungen dieser Autoren befanden sich von der infundierten Flüssigkeit 820 ml am Ende der Infusion in der Blutbahn und 3080 ml im extravasalen Raum (Perspiratio insensibilis, Ausscheidung durch Schweiß, Speichel, Magensaft und Stuhl wurde nicht berücksichtigt). Neben einer zusätzlichen Belastung der Nierenfunktion führten die Kochsalzinfusionen also vorwiegend zur Volumenzunahme im extravasalen Raum.

Doyle u. Mitarb. (31.) fanden nach Schnellinfusionen von physiologischer Kochsalzlösung (950-1000 ml in 6 1/2 - 11 Minuten) eine kurzdauernde proportionale Zunahme von pulmonalem und gesamtem Blutvolumen.

Tabelle 2

Autoren	Versuchs-personen	Plasma expander	Infusions-dauer	Infusions-menge (ml)	Plasmavol.-zunahme (ml)	Zellvol.-zunahme (ml)	Blutvol.-zunahme (ml)	Methode
Havers u. Mitarb. (69.)	6	Haemaccel(R)	20 min.	500	Effekt: Blutdruckanstieg			
Froeschlin (42.)	22	Haemaccel(R)	1-2 Std.	500			im Mittel 350	T 1824
Froeschlin (42.)	22	Haemaccel(R)	1-2 Std.	1000			im Mittel 505	T 1824
Moeller u. Sykudes (118.)	16	Haemaccel(R)	2 Std.	750	Effekt: Hämatokriterniedrigung			
Lang (98.)	15	Plasmagel(R)	30 min.	500	349	45	394	T 1824
Lang (98.)	15	Plasmagel(R)	60 min.	1000	563	112	675	T 1824
Gruber u. Siegrist (63.)	10	Haemaccel(R)	30 min.	500	nach 2 1/2 Std.:		245	RISA
Gruber u. Siegrist (63.)	10	Physiogel(R)	30 min.	500	nach 2 1/2 Std.:		180	RISA

2.33 Kolloidale Lösungen (Gelatineabkömmlinge, Polyvinylpyrrolidon, Dextrane)

Zum wirksamen vorläufigen Ersatz eines absoluten oder relativen (Verteilungsstörung) Blutvolumenmangels eignen sich von den Infusionslösungen die sog. "kolloidalen" (62.) Lösungen.

Der Wirkungsmodus der kolloidalen Lösungen zeigt prinzipielle Übereinstimmung: sie steigern das Blutvolumen infolge des Wasserbindungsvermögens der Makromoleküle. Unterschiedlich bei den einzelnen Präparaten sind Plasmaexpandereffekt, Beeinflussung des Blutzellenvolumens, der Nierenfunktion und zirkulierenden Serumeiweißmenge, Speicherung und Verweildauer - und damit die Indikation.

2.331 Gelatineabkömmlinge

Haemaccel(R), aus Rinderknochen - Gelatine als Ausgangssubstanz gewonnen, besteht aus Polypeptiden, die über Harnstoffbrücken vernetzt wurden, und gelösten Elektrolyten. Das mittlere Molekulargewicht beträgt ca. 35.000. Das handelsübliche Präparat, eine 3.5 %-ige Lösung, hat einen um geringes höheren kolloidosmotischen Druck als Plasma, aber die gleiche Viskosität (1.7 - 1.8 relativ zu Wasser).

Die Volumenwirkung von Haemaccel(R) wurde u.a. von Havers u. Mitarb. (69.), Froeschlin (42.) und Moeller u. Sykudes (118.) auf verschiedene Weise nachgewiesen (siehe Tabelle 2).

Havers u. Mitarb. beobachteten im Experiment an sechs Versuchspersonen nach Infusion von 500 ml Haemaccel(R) in 20 Minuten eine Wiederanhebung des durch Periduralanaesthesie abgesunkenen Blutdrucks auf das normale Niveau. Froeschlin stellte nach mehrstündiger Infusion (1-2 Std.) von 500 ml Haemaccel(R) bei 22 Patienten am Ende der Infusion mit der T 1824-Methode im Mittel eine Blutvolumenzunahme von 350 ml fest; nach der Infusion von 1000 ml Haemaccel(R) betrug sie im Mittel 505 ml. Bei einer geringeren Anzahl von Patienten betrug die Zunahme sechs Stunden nach der Infusion von 1000 ml und 1500 ml

Haemaccel(R) noch 630 bzw. 750 ml. Moeller und Sykudes infundierten bei 16 normo-volämischen Patienten je 750 ml Haemaccel(R) in 2 Stunden. An der Abnahme des Hämatokrits lasen sie einen Plasmaexpandereffekt des Haemaccels(R) von 9 Stunden Dauer ab.

Untersuchungen über eine Beeinflussung des Blutzellenvolumens durch Haemaccel(R) sind uns nicht bekannt.

Nach Infusionen von 500 ml einer 5 %-igen Gelatine-Lösung innerhalb einer Stunde werden von Hyde u. Mitarb. (82.) Blutvolumenzunahmen von unerwarteter Höhe berichtet (15 min. post infusionem: +960 ml; 45 min. post infusionem: +750 ml; 75 min. post infusionem: +1100 ml; 20 Std. post infusionem: +150 ml).

Die fortlaufenden Blutvolumenbestimmungen wurden nach einmaliger Injektion von P^{32}-markierten Erythrocyten vorgenommen, eine Methode, auf deren Problematik später noch eingegangen werden soll.

Eine dem Dextran ebenbürtige Plasmaexpanderwirkung konnten Artz u. Mitarb. (5.) und Frawley u. Mitarb. (40.) bei Verwundeten des Koreakrieges bei Infusionen von einer sog. "modified fluid gelatin", einer 3 %-igen Gelatinelösung (in 0.7 % NaCl) mit einem mittleren Molekulargewicht von 34.000 feststellen.

Lang (98.) (siehe Tabelle 2) berichtet in seiner Dissertationsarbeit u.a. über die Plasmaexpanderwirkung einer 3 %-igen Gelatinelösung "Plasmagel(R)" mit einem mittleren Molekulargewicht von 40.000 (60 %: 20-60.000). Mittels der T 1824-Methode fand er bei 15 Patientinnen nach Infusion von 500 ml Plasmagel(R) (Infusionsdauer ca. 30 Minuten) eine Stunde nach Infusionsende eine durchschnittliche Plasmavolumenzunahme von 349 ml und eine mittlere Erythrocytenvolumenzunahme von 45 ml. Nach Infusion von 1000 ml in 60 Minuten bei weiteren 15 Patientinnen betrug die Plasmavolumenzunahme 563 ml, die Erythrocytenzunahme 112 ml im Durchschnitt.

Gruber und Siegrist (63.) nahmen mit Hilfe des auch von uns verwandten "Volemetrons" bei je zehn gesunden Versuchspersonen vor und nach Infusionen von je 500 ml Haemaccel(R) (3.5 %) und

Physiogel(R) (4.2 %) bei einer Infusionsdauer von 30 Minuten mehrmalige Blutvolumenbestimmungen vor. 2 1/2 Stunden nach Beendigung der Infusionen fanden sie Blutvolumenzunahmen bei Haemaccel(R)-Infusionen von 49 % und bei Physiogel(R)-Infusionen von 36 % der infundierten Expandermenge. Das Harnminutenvolumen ist während und einige Zeit nach Infusionen von Haemaccel(R) (63. 114.), Physiogel(R) (63.) und Plasmagel(R) (98.) deutlich erhöht.

2.332 Polyvinylpyrrolidon

Mit Periston(R), einem Präparat, dessen Polyvinylpyrrolidon-Makromoleküle mit einem mittleren Molekulargewicht von 25.000 in einer physiologischen Elektrolytlösung vorliegen, sind einige vergleichende Untersuchungen angestellt worden. Sein Plasmaexpandereffekt wurde in der deutschen Literatur zuerst von Grüning und Roth (65.) überprüft. Diese Autoren konnten mit Hilfe von P^{32}-markierten Erythrocyten nach Infusion von 500 ml Periston(R) eine über die infundierte Infusionsmenge hinausgehende Blutvolumenvermehrung feststellen, die zwei Maxima aufwies. Der erste Gipfel war eine Stunde, der zweite zwei Stunden nach der Infusion. Das Erythrocytenvolumen und die Serumproteine zeigten dagegen keine zweigipfligen Schwankungen.

Hunzinger u. Mitarb. (80.) beobachteten auch einen guten Volumeneffekt bei Periston(R)-Infusionen (1000 ml in 20-30 Minuten), der dabei vier Stunden nicht überdauerte.

Auch Oeff (126.) fand nach Infusion von 500 ml Periston(R) innerhalb von 30 Minuten eine Blutvolumenzunahme, die in ihrem Maximum eine halbe Stunde nach der Infusion den Wert der infundierten Plasmaexpandermenge überschritt. Die kontinuierliche Abnahme des Blutvolumens nach diesem maximalen Anstieg ging nach Periston(R)-Infusionen schneller als nach Dextraninfusionen vonstatten. Nach 24 Stunden wurden wieder den Ausgangswerten entsprechende Volumina gefunden.

Außerdem wurde bei der Bestimmung der Serumkonzentration und gesamten zirkulierenden Expandermenge sowie der im Urin ausgeschie-

denen Menge festgestellt, daß der Abstrom von Periston(R) während und nach der Infusion deutlich schneller erfolgt als der von Dextran. Im Unterschied zu den anderen kolloidalen Lösungen wird der größte Teil der Makromoleküle des Peristons(R) im RES gespeichert.

2.333 Dextrane

Sehr zahlreiche Untersuchungen sind mit den verschiedenen 6 %-, 10 %-, 12 %-, 15 %-igen Lösungen des Polysaccharids Dextran in den letzten Jahren angestellt worden.

Die Plasmaexpanderwirkung des Präparates ist nach diesen Berichten im Vergleich zu anderen kolloidalen Lösungen von größtem Ausmaß (63. 65. u.a.m.). Trotz des allgemein guten Volumeneffektes aller Dextranpräparate bestehen infolge der verschiedenen Zusammensetzungen Unterschiede in der Viskosität, Molekülgröße bzw. im mittleren Molekulargewicht der jeweils vorwiegenden Fraktion und damit Unterschiede in Höhe und Dauer der Expanderwirkung und der Geschwindigkeit der Eliminierung.

Die 0.9 %-NaCl enthaltende 6 %-ige Dextranlösung Macrodex(R) mit einem mittleren Molekulargewicht von 60.000 hat z.B. gegenüber dem 6 %- und 10 %-igen niedrigmolekularen und niedrigviskösen Dextran Rheomacrodex(R) mit einem mittleren Molekulargewicht von 41.000 einen niedrigeren, dafür aber länger anhaltenden Plasmaexpandereffekt (51.).

Am Beispiel des Dextrans konnte Oeff (126.) weiterführende Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der Plasmaersatzstoffe, wie er oben nur prinzipiell skizziert wurde, anstellen. 1/2 und 1 Stunde nach der Infusion von 6 %-igem Dextran (und Polyvinylpyrrolidin) fand Oeff, daß die zirkulierende Eiweißmenge um 10 % bzw. 20 % zugenommen hatte. Damit war festgestellt, daß der physiologische Einstrom von extravaskulärem Eiweiß (im Austausch gegen 10 % der zirkulierenden Eiweißmenge) aber nicht der normale Abstrom aus dem Intravasalraum stattgefunden hatte. Diese zusätzliche Eiweißmenge macht Oeff für die Bindung von 400 ml Flüssigkeit in der Gefäßbahn verantwortlich, das ist die Menge,

um die die Blutvolumenzunahme in seinen Versuchen die Infusionsmenge des Plasmaexpanders überschritt. Die Blockade des normalen Eiweißabstromes soll nach Oeff durch die ins Interstitium gelangten Dextranmoleküle hervorgerufen werden.

Heim und Osten (72.) führen ebenfalls als Grund für die Plasmaexpanderwirkung der Kolloidallösungen neben den onkotischen - weniger den osmotischen - lyophilen und hydrophilen Eigenschaften der vorwiegend als Kolloidelektrolyte vorliegenden Kolloide ihre Fähigkeit an, nicht nur einen Wassereinstrom aus dem Interstitium sondern auch eine Vermehrung der zirkulierenden Serum-Proteine durch extravasale Proteine hervorzurufen.

Schwartzkopff u. Mitarb. (155. 157. 158.) beobachteten ebenfalls bei neun normalen Versuchspersonen nach 30 Minuten dauernder Infusion von 500 ml 6 %-igem Dextran einen vermehrten Einstrom (29 g) von extravasalem Albumin und Globulin in die Blutbahn und eine verzögerte Dispersion der Proteine in den extravasalen Raum.

1 1/2 - 2 Stunden nach den Infusionen fanden sie ebenso wie Oeff im Mittel eine überschießende Plasmavolumenzunahme (Oeff: 800 - 900 ml; Schwartzkopff: 985 ml), dabei auch eine Zunahme des Erythrocytenvolumens (Oeff: 30 % der Gesamtvolumenzunahme; Schwartzkopff: 10 % des Erythrocytenvolumens).

Eichler u. Mitarb. (33.) gewannen im Tierversuch den Eindruck, daß 6 %-iges Dextran durch teilweise Filtration auch zur Flüssigkeitsanreicherung des Interstitiums führt, während sie innerhalb der siebenstündigen Versuchsdauer bei 10 %-igem Dextran allein einen anhaltenden Einstrom von Gewebswasser als Wirkung seines onkotischen Druckes feststellten.

Nach Infusion von 500 ml 6 %-igem Dextran im Anschluß an eine Blutentnahme von 400 ccm Blut bei zehn gesunden Versuchspersonen fanden Gruber und Siegrist (63.) eine noch drei Stunden lang nach Infusionsbeginn anhaltende Expanderwirkung (105 % der infundierten Infusionsmenge).

Harrison (107.) bestimmte mit der T 1824-Methode bei 30 normovolämischen Patienten 6 Stunden nach einer zweistündigen

Infusion von 1000 ml 6 %-igen Dextran Plasma- und Blutvolumina, die im Durchschnitt zu diesem Zeitpunkt noch um 823, bzw. 909 ml vermehrt waren.

Heim und Osten (72.) berichten eine 34 %-Zunahme des Plasmavolumens nach Infusion von 1000 ml hyperonkotischem 12 %-igem Dextran und eine 29 %-Zunahme nach der gleichen Infusionsmenge von isoonkotischem 6 %-igem Dextran.

Meyer u. Mitarb. (116.) veröffentlichten bisher die weitaus höchsten Werte der Volumenzunahme nach Infusion von 500 ml 6 %-iger Dextran-Lösung. Dabei liegt das Maximum der Zunahme innerhalb der ersten 6 1/2 Stunden nach Infusionsende. Bei ihren neun Blutvolumensbestimmungen post infusionem schwankt die Zunahme des Blutvolumens zwischen 960 und 2850 ml, (Durchschnitt 1880 ml).

Der Fehler ist offensichtlich in der Unsicherheit (166. 177.) der fortlaufenden Bestimmung der Blutmenge nach einmaliger Injektion P^{32} -markierter Erythrocyten, trotz Eichkurve am Vortage, zu suchen; denn die hier und zuvor bei Hyde u. Mitarb. (82.) und bei Grüning u. Roth (65.) berichteten Blutvolumenzunahmen, die ebenfalls mit P^{32}-markierten Erythrocyten fortlaufend bestimmt wurden, zeigen die extremsten Schwankungen und Ausmaße im Vergleich zu den anderen in der Literatur über das entsprechende Plasmaexpanderpräparat veröffentlichten Angaben.

Nach Infusion von 500 ml einer 6 %-igen Dextran-Lösung innerhalb von 30 Minuten bestimmte Oeff mit der J^{131}-Albuminmethode das Plasma - und über den Hämatokrit das Blutvolumen. Der Effekt der Infusion bestand dabei in einer maximalen Blutvolumenzunahme von 26 % und einer maximalen Plasmavolumenzunahme von 30 %.

Das niedrigmolekulare und niedrigvisköse Dextran Rheomacrodex$^{(R)}$- 10 % (mittleres Molekulargewicht 40.000, Viskosität η=0.19) findet als Plasmaexpander hauptsächlich Anwendung bei zusätzlichen Störungen der Mikrozirkulation, d.h. der Verminderung bzw. Unterbindung der Blutströmung in den Kapillaren durch intravasale Blutzellenaggregationen, ("blood sludge") (49. 50. 51.), einer typischen Erscheinung vor allem bei traumatischen Schocks, Crush-Syndromen, Verbrennungen und Intoxikationen.

Aufgrund seines niedrigen mittleren Molekulargewichts wird Rheomacrodex(R) schneller als Macrodex(R) ausgeschieden und wirkt daher kürzer als Plasmaexpander. Gelin u. Mitarb. (52.) registrierten mittels der J^{131}-Albumin-Methode bei drei Versuchspersonen nach einstündiger Infusion von 500 ml 10 %-igem Rheomacrodex(R) eine maximale Plasmavolumenzunahme von 350, bzw. 550, bzw. 600 ml. Jedoch war dieser Expandereffekt 1-1 1/2 Stunden nach Infusionsende schon wieder verschwunden im Gegensatz zu vorher vorgenommenen Untersuchungen mit 6 %-igem Macrodex(R), wobei nach einer maximalen Zunahme des Plasmavolumens um die infundierte Lösungsmenge erst nach 4 Stunden das Plasmavolumen wieder auf den Ausgangswert zurückgegangen war. Den höchsten Expandereffekt erreichten die Autoren mit der Infusion von 500 ml 15 %-igem Rheomacrodex(R); die maximale Plasmavolumenzunahme betrug bei zwei Fällen 880 und 910 ml. Die Ausgangswerte waren drei Stunden nach Infusionsende wieder erreicht. Die Diurese war während und drei bis vier Stunden nach der Infusion sowohl bei 6 %-igem Macrodex(R) wie bei 10 %-igem Rheomacrodex(R) deutlich erhöht. Grünert u. Mitarb. (64.) infundierten bei fünf Versuchspersonen in der Hälfte der von Gelin u. Mitarb. (52.) angegebenen Infusionszeit 500 ml 6 %-iges Rheomacrodex(R). Aufgrund der Problematik (s.o.) der fortlaufenden Messung des Blutvolumens nach einmaliger Injektion markierter Erythrocyten werden von diesen Autoren trotz neunfacher periodischer Bestimmung nur zwei Bezugswerte, jeweils im Anschluß an eine Injektion Cr^{51}-markierter Erythrocyten, angegeben. Die erste Injektion erfolgte vor, die zweite 80 Minuten später, d.h. ca. 40 Minuten nach Ende der Infusion. Zu diesem Zeitpunkt war nach Angaben dieser Autoren die Hälfte der Infusion schon nicht mehr wirksam. Durch eine Abnahme des Erythrocytenvolumens um 4.3 % des Ausgangswertes kommt es dadurch zu einer Zunahme des Gesamtblutvolumens um nur 36.2 % der Infusionsmenge. Interessant sind die Beobachtungen von Schwartzkopff (155.), Oeff (126.), Osten (127.) u.a.m., die klarstellen, daß der Volumeneffekt des Dextrans nicht von der Größe der zirkulierenden Plasmamenge abhängig ist. Nur Gelin u. Mitarb. (52.) berichten, daß in ihren Tierversuchen bei hypovolämischen Tieren ein längerer

Plasmaexpandereffekt festzustellen war als bei normovolämischen.

2.334 Vollblut, Plasma, Erythrocyten

Die bisher beschriebenen kolloidalen Infusionslösungen sind indiziert bei Blutverlusten, die 30 % des Normalvolumens nicht überschreiten (155.), bei der Überbrückung des Zeitraums bis zur möglichen Bluttransfusion und - insbesondere die niedermolekularen Dextranfraktionen - bei der Behebung hämatorheologischer Störungen. Große traumatische Blutverluste können allein mit Bluttransfusionen oder im Wechsel mit Dextran am günstigsten ersetzt werden. Bei chronischen Anämien sind Erythrocytenaufschwämmungen eher indiziert als Vollbluttransfusionen, wegen der meist vorliegenden Plethora (185.). Plasma-, Serum- und Humanalbumintransfusionen erfüllen dagegen einen den kolloidalen Infusionslösungen entsprechenden Zweck.

Hunzinger u. Mitarb. (80.) behaupten, daß Plasma den Plasmaexpandern in der Volumenwirkung noch überlegen sei.

Wollheim und Schneider (185.) dagegen fanden nach 40-50 minutenlanger Infusion von 450-460 ml Plasma bei 62 % der Versuchspersonen eine Plasmavolumenzunahme von 413 ml und nach 440 ml Vollblut im Mittel nur bei 47 % des Untersuchungsgutes eine Plasmavolumen-(329 ml) und Erythrocytenvolumenzunahme (246 ml) innerhalb der insgesamt über 18 Stunden erfolgten Blutvolumenbestimmung mit T 1824. Sie weisen dabei auf die Erfahrung hin, daß eine Auffüllung des Kreislaufs durch Blut- und Plasmatransfusionen nur dann erfolgte, wenn vorher ein Defizit an Plasma oder Blut bestand. (Siehe dagegen die oben berichteten Erfahrungen mit Dextran von Schwartzkopff, Oeff u.a.m.).

Hutchison u. Mitarb. (81.) stellten fest, daß die "Plasmaexpanderwirkung" der Plasmatransfusionen außerdem davon abhängig ist, ob autologes (entsprechende Plasmavermehrung, gleiches Ergebnis bei Remington und Baker (139.)) oder nicht autologes Plasma (adverse Reaktionen, geringere Plasmavolumenzunahme, bzw. sogar Verminderung des Plasmavolumens) verwendet wird.

Aus der Literatur-Übersicht ist zu erkennen, daß es Hinweise für eine tagesrhythmische Änderung der zirkulierenden Blutmenge gibt. Wir fanden dagegen keinerlei klinische Untersuchungen, bei denen neben Blutvolumenschwankungen nach Infusion verschiedener Lösungen auch mögliche tagesrhythmische Änderungen der zirkulierenden Blutmenge mit in Betracht gezogen wurden. Auf Schwankungen des Blutvolumens, welche durch infusionsbedingte Austauschvorgänge zwischen Blutvolumen und Extrazellularflüssigkeit in Gang gesetzt werden, deren Schwankungsdauer viele Stunden beträgt, machten Oeff (126.), Hevesy und Zerahn (76.), Hyde u. Mitarb. (82.) und Wollheim und Schneider (185.) aufmerksam.

3.0 Eigene Untersuchungen

3.1 Methodik

3.11 Apparatur

Das Blutvolumen wurde mit RISA (2-4 µC als Einzeldosis) im "Volemetron" (einem Apparat der Atomium Corporation Massachusetts) gemessen. Mit diesem transportablen, halbautomatischen Gerät kann - eine Indikatormischungszeit von 10 Minuten eingerechnet - das Blutvolumen in 15-20 Minuten bestimmt werden.

Das Volemetron, das 1961 von Williams und Fine (180. 181.) zum erstenmal vorgestellt wurde, arbeitet in folgender Weise: Das Volumen, in dem sich eine bekannte Menge einer injizierten Testsubstanz mischt, wird - unter der Annahme, daß sich diese Testsubstanz gleichförmig verteilt - bestimmt nach der Formel: $V = \frac{N}{n}$, wobei V = Volumen, N = Menge der injizierten Testsubstanz und n = Konzentration der Testsubstanz in der Probe bedeutet.

Diese Gleichung $V = \frac{N}{n}$ wird vom Apparat in drei Stufen gelöst.

In der ersten Stufe wird die Radioaktivität von mit J^{131} markiertem Serumalbumin (RISA) oder von mit Cr^{51}-markierten Erythrocyten in der mit der zu injizierenden Dosis gefüllten Spritze direkt gemessen.

Die Aktivitätsmenge, die nach der Injektion der Testdosis in

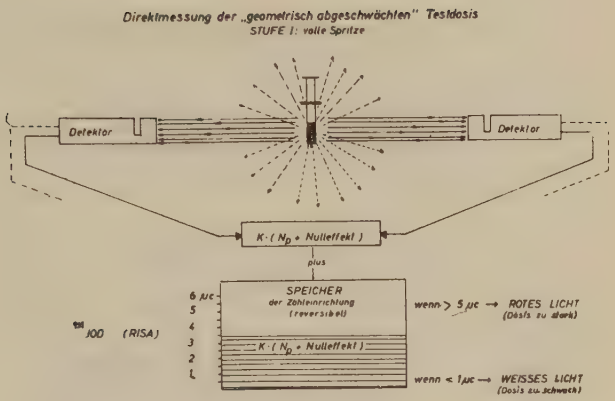

Abb. 6: Die Aktivität der zu injizierenden Testdosis wird innerhalb einer konstanten, automatisch voreingestellten Zeit (ungefähr 1 Minute) direkt gemessen. Durch 2 Scintillationsdetektoren werden dem Speicher des Zählers bekannte, konstante Bruchteile der Gesamtzahl der radioaktiven Zerfallsvorgänge in der Testdosisspritze übermittelt. Der Nulleffekt wird dabei mitgezählt. Injektionen unnötig hoher oder unwirksamer Dosen können durch Beachtung der automatischen Alarmsignale vermieden werden.

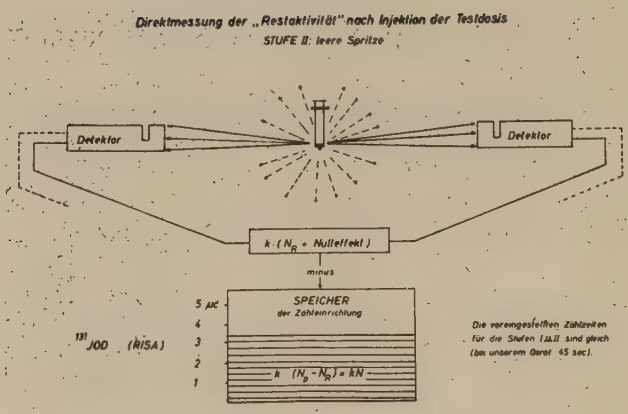

Abb. 7: Die nach der Injektion in der Spritze verbliebene Restaktivität wird in gleicher Weise und gleicher Zeit wie die Aktivität der Testdosis direkt gemessen. Dieser Schritt korrigiert den von der ersten Stufe herrührenden Zählstand für den Nulleffekt und für die gemessene (nicht injizierte) Aktivität.

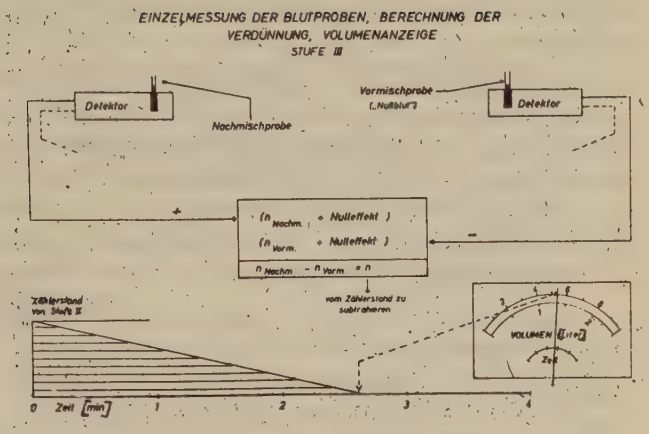

Abb. 8: Von dem gespeicherten Zählerinhalt der Stufe 2 wird die Differenz der Zählraten der Vormisch- und Nachmischproben subtrahiert. Die notwendige Zeit, um den Zählerstand auf Null zurückzustellen, ist direkt proportional dem Verteilungsraum, in welchem die injizierte Testsubstanz aufgelöst wurde. Wenn der Zählerstand wieder auf Null reduziert ist, stoppt das Meßgerät, und das Volumen kann direkt in Litern auf der Skala des Meßgerätes abgelesen werden.

der Spritze zurückbleibt, wird in der zweiten Arbeitsstufe gemessen. Dieser Wert wird automatisch von der ersten Messung abgezogen, für den Nulleffekt in beiden Stufen korrigiert und als Wert der injizierten Nettomenge im Speicher des Zählers gespeichert.

In der letzten Stufe wird n bestimmt durch die gleichzeitige Messung festgesetzter Volumina der Blutproben, die vor und nach der Injektion der Testdosis entnommen werden. Die Maschine korrigiert wiederum für den Nulleffekt ("the instrument's background activity") und errechnet das Verhältnis $\frac{N}{n} = V$ (V = Blutvolumen). Das Blutvolumen wird dann in Millilitern auf der Skala des Meßgeräts angezeigt.

Der Funktionsablauf dieser drei Stufen wird in Abb. 6, 7 und 8 schematisch dargestellt.

Die Messung der Testdosis (J^{131}) im ersten Arbeitsgang (Abb. 6) erfolgt mittels des Prinzips der geometrischen Abschwächung der Aktivität in dieser Dosis. Jeder der beiden sich entsprechenden Scintillationsempfänger registriert und übermittelt einen konstanten Bruchteil des gesamten radioaktiven Zerfalls innerhalb einer bestimmten Zählzeit (ungefähr eine Minute) dem Digitalspeicher.

Ebenso schnell wird im zweiten Arbeitsgang (Abb. 7) die nach Injektion der Testdosis in der "leeren" Spritze möglicherweise verbleibende Restaktivität gemessen. Diese wird zusammen mit dem Nulleffekt (der in dem im ersten Arbeitsgang gewonnenen Ergebnis mitenthalten ist) vom Betrag der ersten Bestimmung subtrahiert.

In der dritten Stufe (Abb. 8) arbeitet das Gerät nach einem bestimmten Ergänzungszählverfahren. Die Nettodifferenz der Zählraten der Premix-Probe (vor der Injektion von RISA entnommen) und der Postmix-Probe (nach rund zehn Minuten Mischungszeit entnommen) wird von dem Speicherinhalt, wie er vom zweiten Arbeitsgang zurückbleibt, subtrahiert. Dieser Speicherinhalt entspricht dem Intervall t, d.h. der zu seiner vollständigen Entladung notwendigen Zeitspanne. Schreibt man die Verdünnungs-

gleichung statt $V = \frac{N}{n}$ in der Form $N = n \cdot V$, dann ist V linear abhängig von t, wenn $N = n \cdot t$ ist. Ein Meßgerät, das in diesem dritten Arbeitsvorgang als Zeitnehmer funktioniert, hält dann an, wenn der Speicherinhalt entladen ist. Der Zeitnehmer ist in Milliliter des Blutvolumens geeicht, das dann also - wie oben erwähnt - direkt auf der Meßskala abgelesen werden kann.

Fehlerquellen:
Eine mögliche Fehlerquelle, nämlich Aktivitätsverlust einmal durch Adsorption von Testmaterial an dem Glasmaterial, zweitens durch unvollständige Entleerung der Testdosis aus der Spritze bei der Injektion, wird ausgeschlossen durch die automatische Subtraktion dieser in der Spritze verbliebenen Restaktivität von der ersten Messung.

Ein zweiter Fehler, der durch den Rückstand von Testmaterial in Spritzen, Röhrchen und Kanülen entstehen kann, wird vermieden durch die stets einmalige Verwendung von Kunststoffgeräten, die nach Gebrauch als aktiver Müll vernichtet werden.

Eine dritte Fehlermöglichkeit, die in der Zunahme der spezifischen Aktivität der Probe vor der Mischung durch persistierende Radioaktivität im Blut von vorhergehenden Messungen bei Serienbestimmungen liegt, wird umgangen, durch automatische Subtraktion der Premix-Probe von der Postmix-Probe.

Die vierte Ungenauigkeit, die durch zeitliche Unterschiede der Messung und Unterschiede der Bestimmung des Nulleffektes verursacht werden könnte, wird vermieden durch gleichzeitige Messung der Radioaktivität der Premix- und Postmix-Probe.

Der volumetrische Fehler, der bei der Messung von n auftritt, wird auf ein Minimum beschränkt, wenn man die Röhrchen für die Premix- und Postmix-Proben gut über eine markierte Niveau-Linie füllt, über die hinaus der Scintillationsdetektor keinen Aktivitätszerfall mehr aufnimmt. Nach Williams und Fine (180) liest der Empfänger ein Volumen ab, das auf $\pm$ 0.5 % konstant ist.

Weiterhin werden Sedimentation der Erythrocyten in den an ihren Wänden heparinisierten Röhrchen und Änderungen des Nulleffektes

berücksichtigt.

Bestimmung der Fehlerbreite:
In Tabelle 3 sind die Genauigkeitsgrenzen der Messung in dem Volemetron aufgeführt. Die errechneten Resultate der Tabelle berücksichtigen alle möglichen Fehlerquellen: Ungenauigkeit der statistischen Zählung, volumetrische Veränderungen in den Meßbehältern, Fehler im automatischen "Timer" und Ungenauigkeiten in der Anzeige des Resultats. Die Zuverlässigkeit der in der Tabelle angegebenen errechneten Werte wurde durch wiederholte Messungen bekannter Wasservolumina festgestellt. Die beobachteten Werte lagen alle innerhalb der berechneten Grenzen.

Tabelle 3

Genauigkeit der Volumenbestimmung für einzelne aufeinanderfolgende Messungen des gleichen Volumens

Dosis des injizierten J^{131}-Albumin	Serien - Blutvolumenbestimmung				
	1.	2.	3.	4.	5.
Microcuries	%	%	%	%	%
5 (Maximum)	± 1.5	± 2.2	± 2.9	± 3.6	± 4.3
3 (Durchschnitt)	± 1.7	± 2.5	± 3.2	± 4.0	± 4.7
1 (Minimum)	± 2.8	± 4.0	± 5.0	± 6.0	± 6.8

Die Genauigkeit dieser errechneten Befunde wurde in vitro durch wiederholte Messungen bekannter Wasservolumina bestimmt.

Allgöwer und Studer (4.) bestimmten innerhalb von 200 Minuten bei elf gesunden Versuchspersonen je dreimal das Blutvolumen. Dabei erhielten sie ein σ von ± 3 %.

Ahnefeld u. Mitarb. (1.) erhielten bei ihren Messungen eine Abweichung vom Ergebnis der Erstbestimmung von unter 10 %.

Kirchner u. Mitarb. (93.) errechneten aus den Meßergebnissen von 40 Versuchspersonen einen methodischen Fehler von ± 2.24 %.

Gruber und Siegrist (63.) ermittelten in Modellversuchen und anschließend in derselben Versuchsanordnung an zehn gesunden Versuchspersonen eine mittlere Standardabweichung von ± 2.9 %.

Scholer und Schnös (149.) errechneten bei Modellversuchen in wässriger Lösung, verdünnter Milch, Ascites und Ochsenblut einen methodischen Fehler von weniger als ± 5 %. Sie weisen auf die Überlegenheit dieser Methode gegenüber der Evans-blue-Methode hin, da sie bei ihren Versuchen (Volumenbestimmungen 10, 50, 120, 180 Minuten nach der Injektion) weder eine Veränderung des markierenden Stoffes in diesem kurzen Zeitraum noch eine Anreicherung des markierten Stoffes im Schwerefeld feststellen konnten.

Für die Vielfalt der zur indirekten Blutvolumenbestimmung benutzten Methoden gibt Tabelle 1 (Blutmenge) einen Hinweis. Von zahlreichen Autoren sind vergleichende Messungen vorgenommen worden (13. 140. 184. u.a.m.). In 131 Untersuchungen an einem vergleichsweise sehr umfangreichen Untersuchungsgut wiesen Wollheim u. Mitarb. (184.) nach, daß die mittels der Farbstoffmenge (T 1824) und Hämatokrit errechneten Blutmengen mit den aus der Bestimmung der Plasmamenge und der Markierung der Erythrocyten mittels radioaktivem P^{32} und Cr^{51} gewonnenen Werten übereinstimmten.

Die Volemetron-Methode umgeht die Berücksichtigung der Differenzen zwischen venösem und Körperhämatokrit. Die Bestimmungen sind einfach auszuführen, belasten den Untersuchten nur gering. Sie sind vor allem schnell und häufig wiederholbar. Die Messungen sind allerdings nur dann zu verwerten, wenn eine optimale Durchblutung der Versuchsperson gewährleistet ist. Im Schock, in der Narkose, d.h. bei veränderter Blutverteilung und Zirkulationsgeschwindigkeit müssen entsprechend längere Mischungszeiten angewandt werden.

Bei Serienbestimmungen kann mit so kleinen Dosen von Radioaktivität operiert werden, daß keine Strahlenbelastung eintritt. Bei einer durchschnittlichen Injektionsdosis von 3 µC entspricht z.B. die Strahlenbelastung ungefähr einem Zwanzigstel der Belastung durch eine Thoraxröntgenaufnahme. Nach Ahnefeld u. Mitarb. (1.) liegt bei Serienbestimmungen (8-10 Einzelbestimmungen) die Gesamtkörperdosis D_γ nach der Approximation von Marinelli u. Mitarb. (103.) mit 0.04 r in den ersten 24 Stunden unter der

Toleranzgrenze.

Das Volemetron hat als zusätzliche Vorsichtsmaßnahme eine eingebaute Alarmvorrichtung, die den Gebrauch von Dosen verhindert, deren Aktivität größer ist als zur Ermittlung eines exakten Resultats benötigt wird.

(Obwohl die Strahlenbelastung bei der Technik mit RISA für Personal und Patienten vernachlässigt werden kann, unterliegt die Anwendung dieser Methode jedoch gesetzlichen Vorschriften.)

Im Verlauf unserer Untersuchungen mit dem Volemetron wurden zusätzlich folgende Methoden, bzw. Labormethoden angewendet:

1) Blutdruck, unblutig nach Korotkoff
2) Pulszahl, Mittelwert von je drei einminütigen Auszählungen
3) Hämatokrit, Mikromethode nach Hawskley, 5 Minuten bei 12.500 U/min.
4) Hämoglobin, Cyan-HB-Methode
5) Spezifisches Gewicht im Harn (Aerometer)
6) Wasserein- und -ausfuhr

Der Untersuchungsablauf der Blutvolumenmessung entsprach der von Kirchner u. Mitarb. (93.) beschriebenen Methode.

Bei den Versuchspersonen wurde die Premix-Probe aus der Vena mediana cubiti der einen Seite entnommen. Dazu wurde eine Spezialkanüle verwendet. Der Rückstrom von RISA in Tupfer oder auf die Haut wurde durch folgende Maßnahmen verhindert:
es wurde

1. der Kanüle eine Absperrhahn vorgesetzt,
2. in die Dosisspritze zuvor o.5 ml Luft eingesogen und zum Ausblasen des RISA verwendet,
3. unmittelbar nach der Injektion Absperrhahn und Kanüle mit 10 ml Kochsalzlösung durchgespült.

Die 10-Minuten Postmixprobe entnahmen wir in allen Fällen durch Punktion der Vena mediana cubiti der anderen Seite, meist unter leichter Stauung des Oberarms, innerhalb einer Minute.

Wesentlich für die Verwertbarkeit unserer Messungen war die strenge Einhaltung einer festgesetzten Mischungszeit. Eingehend haben Williams und Fine (180.) den Einfluß der Mischungszeit auf

den Betrag des Blutvolumens bei zehn Patienten mit normalen Kreislaufverhältnissen studiert und fanden bei Mischungszeiten von 10, 15 und 20 Minuten in diesen Fällen im Durchschnitt Volumina von 5400, 5500 und 5600 ml. Je länger die Mischungszeit, umso größer ist der für das Blutvolumen erhaltene Wert. Die relativ kleine Zunahme in den ersten 20 Minuten nach beendeter Injektion entspricht der Abwanderungsrate von RISA aus dem Blutstrom.

Wiederholte Messungen bei einem Objekt sind also nur dann exakt vergleichbar, wenn eine konstante, willkürlich gewählte Mischungszeit von genügender Länge für jede Untersuchung angewandt wird. In Übereinstimmung mit Williams und Fine (180) und anderen Untersuchern (16. 20. 63. 120. 149.) hielten wir eine Mischungszeit von 10 Minuten ein.

Die bei jeder Messung neu injizierte Dosis lag bei 4 µC.

Der Apparat wurde in regelmäßigen Abständen mit den beigegebenen Standarddosen (langlebigen γ-Strahlern) geeicht.

3.2 Untersuchungsgang

3.21 Normalpersonen

3.211 Gruppe N10 (10 Studenten)

Zehn freiwillige Versuchspersonen (Studenten, Gruppe N10), deren Durchschnittsalter 22.8 Jahre betrug, erschienen nüchtern zur 8^{00} Uhr-Messung und dann in vierstündigem Abstand zu den folgenden Messungen (12^{00}, 16^{00}, 20^{00}, 24^{00}, 4^{00}, 8^{00} Uhr) im Untersuchungsraum. Die Temperatur dieses ruhigen Raumes lag bei 22^{0} C. Die über den Tag (8^{00}, 12^{00}, 16^{00}, 20^{00} Uhr) verteilten Messungen erfolgten ambulant an den Versuchspersonen; die Blutentnahme erfolgte im Sitzen (Ausnahme: 10/V.H.). Bei acht der zehn Versuchspersonen mußte der Beginn der Serienblutvolumenbestimmungen aus äußeren (Studien-) Gründen auf 12^{00} Uhr (bzw. 16^{00} Uhr) verlegt werden. Die Versuchspersonen nahmen am Tage nur leichte Kost zu sich, tranken keinen Alkohol, rauchten nicht, behielten sonst alle Lebensgewohnheiten bei (3 Mahlzeiten, vormittags Vorlesungen, nachmittags Seminare, Übungen etc.). Nachts schlief jeweils eine Versuchsperson ab 23^{00} Uhr

in einem Klinikbett im Untersuchungsraum. Zu den Messungen (24^{00}, 4^{00}, 8^{00}Uhr) wurde 20 Minuten vor Injektionsbeginn geweckt.

Mit dieser Anordnung der Untersuchungen sollte eine möglichst große Angleichung an den normalen Tagesablauf erreicht werden.

3.212 Gruppe N6 (6 Studenten)

Bei den Versuchspersonen dieser Gruppe, sechs Studenten im Alter zwischen 22 und 23 Jahren (Durchschnitt: 21.3 Jahre), sollte im Gegensatz zu denen der Gruppe N10 die Beeinflussung der zirkulierenden Blutmenge durch Haltungsänderung (Sitzen-Stehen-Liegen) (61. 104. u.a.m.), Nahrungsaufnahme (122.), Änderung der Umgebungstemperatur (10. 11. 188.) ausgeschlossen werden.

Um 7^{00}Uhr erschienen die Versuchspersonen nüchtern im Untersuchungsraum, einem ruhigen, isolierten Krankenzimmer. Die erste Messung wurde um 8^{00}Uhr durchgeführt, nachdem die Versuchspersonen eine Stunde lang im Bett gelegen hatten. Im weiteren Untersuchungsgang wurde streng darauf geachtet, daß sie mindestens 60 Minuten vor der nächsten Messung ruhig zu Bett lagen. Störende äußere Einflüsse wie Kälte, Überwärmung, Schreck, Schmerz, aufregende Literatur etc. wurde ihnen ferngehalten.

Rauchen und Alkoholgenuß wurden ausgeschlossen. Viermal am Tage wurde jeweils direkt anschließend an eine Messung leichte Kost (2000 Kal.) verabreicht. Nachts wurden die Versuchspersonen 20 Minuten vor der Messung geweckt.

3.22 Klinische Fälle

Insgesamt wurden 32 Patienten untersucht:
9 erhielten während der Untersuchung Sterofundin$^{(R)}$ SKL, (Gruppe K9),
10 erhielten Macrodex$^{(R)}$-6 %, (Gruppe K10),
13 erhielten mehrere verschiedene Infusionslösungen und Blut (Gruppe K13).

Bei den Diagnosen handelt es sich zum größten Teil um Fälle mit: Cholelithiasis (8), Hyperparathyreoidismus (6), Magenresektionen (5).

Sechs Carcinom-Fälle nach noch aussichtsreichen Operationen wurden in der letzten Gruppe K13 zusammengestellt.
Der Rest der Diagnosen setzte sich zusammen aus: Teratom (1), Struma (1), Papilla Vateri Verschluß (1), Mitralstenose (1), Frakturen (2).

Um die Bedingungen möglichst solchen bei Bestimmungen an Normalpersonen vergleichbar zu machen, waren leichte Fälle, bei denen ein komplikationsloser postoperativer Verlauf zu erwarten war, ausgesucht worden. Es wurden keine kachektischen oder extrem adipösen Patienten untersucht.

3.221 Gruppe K9 (9 Patienten, Sterofundin$^{(R)}$ SKL)

Fünf Männern und vier Frauen im Alter zwischen 20 und 62 Jahren (Durchschnittsalter: 41.2 Jahre), die sich in gutem Ernährungszustand und der Operation entsprechendem relativ gutem Allgemeinzustand befanden, wurde postoperativ langsam Sterofundin$^{(R)}$ SKL infundiert (21.5 - 56.5 ml pro Stunde pro Patient).

Die Blutvolumenmessungen - wie bei den Normalpersonen im Volemetron mit RISA - begannen frühestens 4 Stunden post operationem und erstreckten sich über 20-28 Stunden.

Ausgewertet wurde von dem Zeitpunkt an, an dem sich in 3-4 stündigem Abstand konstante Blutvolumenwerte feststellen ließen. Die darauf folgenden Messungen wurden dann in den gleichen Abständen und zu den gleichen Tages- und Nachtzeiten (Schwankungsbreite maximal $\pm$ 30 Minuten) wie bei den oben beschriebenen "Normal"-Gruppen N10 und N6 durchgeführt. Die Grundlage des Vergleichs zwischen "Normalfällen" und "Infusionsfällen" wurde durch diese zeitliche Übereinstimmung der Messungen gegeben.

Bei der hier verwendeten Infusionslösung handelte es sich um Sterofundin(R) SKL mit folgender Zusammensetzung:

Na^+	19.3 mval/l	44 mg/100 ml
Cl^-	19.3 mval/l	69 mg/100 ml
Laevulose (D-Fructose)		46 g/l
		≙ 184 Kcal

3.222 Gruppe K10 (10 Patienten, Macrodex(R) 6 % als Plasmaexpander)

Diese Gruppe bestand aus acht Männern und zwei Frauen im Alter zwischen 30 und 77 Jahren (Durchschnittsalter: 53.6 Jahre). Entsprechend dem Vorgehen bei der Gruppe K9 (siehe: 3.221) wurden in vierstündigem Abstand Blutvolumenbestimmungen während langsamer Infusion von Macrodex(R) 6 % (mittleres Molekulargewicht der wässrigen Dextran-Lösung: 59.000, mit 0.9 % NaCl als Lösungsmittel) vorgenommen. Nachts wurde die Infusionstherapie mit Sterofundin(R) SKL fortgesetzt.

3.223 Gruppe K13 (13 Patienten, gemischte Infusionstherapie)

Diese dritte Gruppe klinischer Infusionsfälle (zwölf Männer und eine Frau im Alter zwischen 19 und 75 Jahren) unterscheidet sich von den vorangehenden Gruppen K9 und K10 dadurch, daß hier vorwiegend Carcinomfälle zusammengefaßt wurden, bei denen eine kombinierte Infusionstherapie durchgeführt werden mußte.

Methodisch wurde in gleicher Weise vorgegangen wie in 3.221. Neben den beschriebenen Infusionsmitteln (Macrodex(R) 6 %, Sterofundin(R) SKL, Blutkonserven) wurden Seretin, Plasma und Rheomacrodex(R) 10 % (= eine niedrig visköse fraktionierte Dextranlösung mit einem mittleren Molekulargewicht von 41.000) infundiert.

Den Patienten Nr. 9 bis 13 wurde zunächst Blut transfundiert und danach in den Morgenstunden des folgenden zweiten postoperativen Tages zur Aufrechterhaltung der Wasserbilanz Sterofundin(R) SKL verabfolgt.

4.0 Ergebnisse

Tabelle I

(10 Normalpersonen)

Messung (Uhrzeit)		8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}	4^{00}
1				4710^{+}	4750	4430	5200
K.D.	BV(ml)	4900	4720	5230			
2			7320^{+}	7380	7270	7900	8290
G.A.	BV(ml)	7000	7280				
3			6000^{+}	5500	5620	6190	5700
S.D.	BV(ml)	6040	5350				
4			6340^{+}	6760	6700	6280	6400
W.J.	BV(ml)	6810					
5				7000^{+}	7440	8220	7000
S.J.	BV(ml)	6400	7420	7040			
6		6220^{+}	6280	5850	5920	5890	5120
Z.W.	BV(ml)		6150				
7				7070^{+}	7000	7100	7080
H.R.	BV(ml)	6790	6220	7340			
8				6280^{+}	6340	6710	6750
L.W.	BV(ml)	6100	5510	5320	6050		
9		5230^{+}	5450	5010	4500	4880	5000
W.K.	BV(ml)	5290					
10				5860^{+}	6220	5820	5950
V.H.	BV(ml)	6030	6790	6420			
Mittel-werte							
	BV(ml)	6070	6220	6180	6120	6340	6250
	σ-BV	$\pm$ 689	$\pm$ 830	$\pm$1142	$\pm$ 898	$\pm$1201	$\pm$1055

σ-BV bedeutet: mittlerer Fehler der Einzelmessungen, die in den entsprechenden senkrechten Zahlenkolonnen aufgeführt sind.

Tabelle II

(10 Normalpersonen)

Vers.-pers. (Nº)	(Name)	Alter (J.)	Gewicht Soll- (kg)	Ist- (kg)	Größe (cm)	Blutvol. Mittelw. (ml)	BV/Kgw Mittelw. (ml/kg)
1	K.D.	24	68.5	67	174	4850	72
2	G.A.	23	77.5	80	168	7490	94
3	S.D.	19	65.1	65	173	5770	89
4	W.J.	23	76.8	80	185	6540	82
5	S.J.	28	90.0	95	196	7220	76
6	Z.W.	25	75.5	76	180	5820	78
7	H.R.	20	78.2	81	187	6940	86
8	L.E.	20	73.6	65	181	6130	94
9	W.K.	22	65.7	63	170	5070	81
10	V.H.	24	69.2	76	175	6160	81
Mittelwerte		228	73.6	74.8	180.7	6209.0	83.3
		± 2.7	± 7.4	±10.0	± 8.0	± 856	± 7.4

(83 ml/kg)

4.0 Ergebnisse

4.11 Ergebnisse Gruppe N10 (3.211)

Die Einzelwerte sind in der Tabelle I zusammengestellt. Die in vierstündigem Abstand gemessenen Blutvolumenwerte sind von links nach rechts fortlaufend in den waagerechten Balken aufgeführt.

Der erste Meßwert für jede Versuchsperson ist jeweils durch ein " + " markiert.

Stehen in den waagerechten Spalten zwei Werte untereinander, so bedeutet dies, daß der untere Wert vierundzwanzig Stunden nach dem darüber stehenden gemessen wurde.

Bei den Versuchspersonen 6/Z.W. und 9/W.K. wurde die erste Blutvolumenbestimmung um 8^{00} Uhr vorgenommen; bei den übrigen Versuchspersonen mußten die Serienbestimmungen aus äußeren Gründen um 12^{00} Uhr (bzw. 16^{00} Uhr) begonnen werden.

Die Betrachtung der Mittelwerte ergibt ein Maximum der Blutvolumenwerte um 24^{00} Uhr, dem ein Minimum um 8^{00} Uhr folgt.

In Tabelle II sind für jede Versuchsperson Alter, Soll- und Ist-Körpergewicht, Körpergröße, der aus sieben Messungen gewonnene Mittelwert für das Blutvolumen und der daraus errechnete auf das Körpergewicht bezogene Mittelwert aufgeführt.

Tabelle III

(6 Normalpersonen)

Messung (Uhrzeit)		8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}	4^{00}	8^{00}	
	Htk (%)	45	43.5/43	46	46	46	47	D: 45.2	
	Fl.E. (ccm)	-	100	200	200	200	200	S:1100	
1	Fl.A. (ccm)	-	150	200	280	180	-	330	S:1140
O.J.	Sp.G. (D)	-	1019	1016	1014	1016	-	1020	
	BV (ml)	5790+	5650	5120	6000	5790	5910	4980	D:5605
	Htk (%)	45	45	46.5/47	45	45	47	D: 45.8	
	Fl.E. (ccm)	-	200	200	200	200	-	200	S:1000
2	Fl.A. (ccm)	-	550	300	-	200	-	200	S:1250
S.U.	Sp.G. (D)	-	1008	1020	-	1019	-	1030	
	BV (ml)	5420+	5290	5090	5790	5300	5450	4600	D:5276
	Htk (%)	44.5/45	44.5/44	44.5/445/	46.5	D: 44.8			
	Fl.E. (ccm)	-	200	300	200	400	-	-	S:1100
3	Fl.A. (ccm)	-	300	-	210	-	250	200	S: 960
W.K.	Sp.G. (D)	-	1208	-	1026	-	1022	1032	
	BV (ml)	6800+	6720	6990	6420	6220	6530	7020	D:6670
	Htk (%)	405/ 40	39	38	38	39	40	D: 39.2+	
	Fl.E. (ccm)	-	200	300	200	600	300	-	S:1600
4	Fl.A. (ccm)	-	-	250	280	-	310	150	S: 990
K.B.	Sp.G. (D)	-	-	1026	1028	-	1032	1025	
	BV (ml)	6600+	6200	6230	5200	6800	6620	6900	D:6364
	Htk (%)	45	43	44	44	43	445/	45	D: 44.1
	Fl.E. (ccm)	-	200	200	200	200	-	-	S: 800
5	Fl.A. (ccm)	-	-	270	180	-	-	320	S: 770
S.H.	Sp.G. (D)	-	-	1022	1019	-	-	1024	
	BV (ml)	4600+	4750	4500	4600	4900	4790	4090	D:4604
	Htk (%)	47	45	45	44	45	465/	47	D: 45.6
	Fl.E. (ccm)	-	200	200	200	200	100	50	S: 950
6	Fl.A. (ccm)	-	-	400	-	180	-	230	S: 810
S.W.	Sp.G. (D)	-	-	1024	-	1027	-	1029	
	BV (ml)	5320+	4260	4550	5180	5290	5010	4510	D:4870
Mit-	Htk (%)	445/	436/	437/	438/	436/	443/	454/	D: 45.1
tel-	Fl.E. (ccm)	-	183	233	200	300	100	75	S:1091
wer-	Fl.A. (ccm)	-	166	236	158	93	93	238	S: 984
te	Sp.G. (D)	-	1018	1022	1022	1021	1027	1028	
	BV (ml)	5755+	5480	5410	5530	5710	5720	5350	D:5565
	σ-BV	±830	±910	±992	±660	±701	±767	±1280	

σ-BV = mittlerer Fehler der Einzelmessungen, die in den entsprechenden senkrechten Zahlenkolonnen aufgeführt sind.

Tabelle IV

(6 Normalpersonen)

Versuchspersonen (N°)	(Name)	Alter (J.)	Gewicht Soll (kg)	Gewicht Ist (kg)	Größe (cm)	Hämoglobin (%)	Hämatokrit Mittelwert (%)	Blutvolumen Mittelwert (ml)	BV/Kgw Mittelwert (ml/kg)
1	O.J.	21	73.6	74	181	108	45.2	5610	76
2	S.U.	20	66.4	64	171	99	45.8	5280	82.5
3	W.K.	21	76.1	90	184	106	44.8	6670	74
4	K.B.	22	79.0	71	188	92	(39.2)+	6360	90
5	S.H.	22	67.1	62	172	113	44.1	4600	74
6	S.W.	22	71.4	67.4	178	104	45.6	4870	73
Mittelwerte		21.3 ± 0.8	72.1 ± 5.0	71.4 ± 10.1	179 ± 6.7	103.7 ± 7.3	45.1 ± 0.7	5565 ± 820	78.3 ± 6.7

(77.9 ml/kg)

+) = niedriger Hämatokritwert, hohes Blutvolumen aufgrund des hohen Plasmavolumens: Versuchsperson hatte neun Tage zuvor 450 ml Blut gespendet, daher wurde dieser Wert bei der Mittelwertsberechnung ausgeklammert.

Das Durchschnittsgewicht von 74.8 (± 10.0) kg ist dem Soll-gewicht (29.) von 73.6 kg praktisch identisch.

Der Mittelwert des auf das Körpergewicht bezogenen Blutvolumens liegt mit 83.0 ml/kg um 10.7 % über dem "Durchschnittswert" von 75 ml/kg.

4.12 Ergebnisse Gruppe N6 (3.212)

Die in vierstündigem Abstand gewonnenen Werte für Hämatokrit, Flüssigkeitsein- und -ausfuhr, spezifisches Harngewicht und Blutvolumen sind in Tabelle III zusammengestellt. Am rechten Ende jeder waagerechten Zahlenreihe stehen die Durchschnittswerte (D) für Hämatokrit und Blutvolumen, bzw. die Summenwerte (S) der Flüssigkeitsein- und -ausfuhr der einzelnen Versuchspersonen.

Die beiden 8^{00} Uhr-Mittelwerte (unterste Querspalte) werden wie bei der Gruppe N10 (3.211) in der Auswertung zusammengefaßt zu einem Mittelwert (5550 ml ± 1050). Sie erscheinen hier in Tabelle III getrennt, da spezifisches Harngewicht, Flüssigkeitsein- und -ausfuhr bei der ersten 8^{00} Uhr-Messung noch nicht gemessen werden konnten, weil die Versuchspersonen zu dieser ersten Messung der Bestimmungsserie nüchtern erschienen.

In der Gruppe N6 finden sich die höchsten Blutvolumenwerte um 24^{00} Uhr. Das Blutvolumen bleibt bis 4^{00} Uhr auf diesem Wert. Die niedrigsten Werte wurden um 12^{00} Uhr bzw. 16^{00} Uhr gemessen.

In der Tabelle IV sind für jede der sechs Versuchspersonen Alter, Soll- und Ist-Körpergewicht, Körpergröße, Hämoglobinwert, Mittelwert aus sieben Hämatokritbestimmungen, der aus sieben Messungen gewonnene Mittelwert für das Blutvolumen und der daraus errechnete auf das Körpergewicht bezogene Mittelwert des Blutvolumens aufgeführt.

Tabelle IV

(6 Normalpersonen)

Versuchspersonen (N°)	(Name)	Alter (J.)	Gewicht Soll (kg)	Gewicht Ist (kg)	Größe (cm)	Hämoglobin (%)	Hämatokrit Mittelwert (%)	Blutvolumen Mittelwert (ml)	BV/Kgw Mittelwert (ml/kg)
1	O.J.	21	73.6	74	181	108	45.2	5610	76
2	S.U.	20	66.4	64	171	99	45.8	5280	82.5
3	W.K.	21	76.1	90	184	106	44.8	6670	74
4	K.B.	22	79.0	71	188	92	(39.2)+	6360	90
5	S.H.	22	67.1	62	172	113	44.1	4600	74
6	S.W.	22	71.4	67.4	178	104	45.6	4870	73
Mittelwerte		21.3 ± 0.8	72.1 ± 5.0	71.4 ± 10.1	179 ± 6.7	103.7 ± 7.3	45.1 ± 0.7	5565 ± 820	78.3 ± 6.7

(77.9 ml/kg)

+) = niedriger Hämatokritwert, hohes Blutvolumen aufgrund des hohen Plasmavolumens: Versuchsperson hatte neun Tage zuvor 450 ml Blut gespendet, daher wurde dieser Wert bei der Mittelwertsberechnung ausgeklammert.

Das Durchschnittsgewicht von 74.8 (± 10.0) kg ist dem Soll-gewicht (29.) von 73.6 kg praktisch identisch.

Der Mittelwert des auf das Körpergewicht bezogenen Blutvolumens liegt mit 83.0 ml/kg um 10.7 % über dem "Durchschnittswert" von 75 ml/kg.

4.12 Ergebnisse Gruppe N6 (3.212)

Die in vierstündigem Abstand gewonnenen Werte für Hämatokrit, Flüssigkeitsein- und -ausfuhr, spezifisches Harngewicht und Blutvolumen sind in Tabelle III zusammengestellt. Am rechten Ende jeder waagerechten Zahlenreihe stehen die Durchschnittswerte (D) für Hämatokrit und Blutvolumen, bzw. die Summenwerte (S) der Flüssigkeitsein- und -ausfuhr der einzelnen Versuchspersonen.

Die beiden 8^{00} Uhr-Mittelwerte (unterste Querspalte) werden wie bei der Gruppe N10 (3.211) in der Auswertung zusammengefaßt zu einem Mittelwert (5550 ml ± 1050). Sie erscheinen hier in Tabelle III getrennt, da spezifisches Harngewicht, Flüssigkeitsein- und -ausfuhr bei der ersten 8^{00} Uhr-Messung noch nicht gemessen werden konnten, weil die Versuchspersonen zu dieser ersten Messung der Bestimmungsserie nüchtern erschienen.

In der Gruppe N6 finden sich die höchsten Blutvolumenwerte um 24^{00} Uhr. Das Blutvolumen bleibt bis 4^{00} Uhr auf diesem Wert. Die niedrigsten Werte wurden um 12^{00} Uhr bzw. 16^{00} Uhr gemessen.

In der Tabelle IV sind für jede der sechs Versuchspersonen Alter, Soll- und Ist-Körpergewicht, Körpergröße, Hämoglobinwert, Mittelwert aus sieben Hämatokritbestimmungen, der aus sieben Messungen gewonnene Mittelwert für das Blutvolumen und der daraus errechnete auf das Körpergewicht bezogene Mittelwert des Blutvolumens aufgeführt.

Das Durchschnittsgewicht von 71.4 ($\pm$ 10.1) kg entspricht ungefähr dem Soll-Gewicht (29.) von 72.1 kg.

Der Mittelwert des auf das Körpergewicht bezogenen Blutvolumens liegt mit 77.9 ml/kg um 3.87 % über dem "Durchschnittswert" von 75 ml/kg.

Tabelle V

(9 Patienten mit langsamen Sterofundin-Infusionen)

Messung (Uhrzeit)		8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}	4^{00}	Summe
1 S.W.	BV(ml)	4610	4430	4680	4710	4890	4520	
	St(ml)	100	550	850	200	400	20	2120
2 S.M.	BV(ml)	3690		3710	3650	3700	3890	
	St(ml)	200		10	290	300	100	900
3 D.H.	BV(ml)	5100		5030	5310	5810	5950	
	St(ml)	20		250	50	50	50	420
4 W.L.	BV(ml)	3120		3250	3360	3200	3400	
	St(ml)	50		100	400	300	150	1000
5 B.H.	BV(ml)	3810	3940	3870	3920	3950	4000	
	St(ml)		250	250	100			600
6 H.P.	BV(ml)	4420	4650	4220	4530 4720	4480	4560	
	St(ml)	200	300	100	200 100	350	500	1750
7 W.J.	BV(ml)	3650	3720	3900	3710 3940	3690	3820	
	St(ml)				300 300			600
8 W.E.	BV(ml)	3420	3520	3920 3600	3650	3850	3760	
	St(ml)			500	250	200	50	1000
9 M.E.	BV(ml)	5500	5400	5570	5710	5650	5320	
	St(ml)	200	150	200	300			950
Mittelwerte	BV(ml)	4146	4276	4175	4292	4357	4357	
	σ-BV(ml) $\pm$	805	696	713	759	917	825	
	St(ml)	86	208	226	226	178	97	921

σ- BV bedeutet wiederum: mittlerer Fehler der Einzelwerte d Blutvolumina der neun Patienten, gemessen zu den darüber angegebenen Uhrzeiten.

Tabelle VI

(9 Patienten mit langsamen Sterofundin-Infusionen)

Versuchspersonen (N°)	(Name)	(Geschl.)	Alter (J.)	Gewicht (kg)	Blutvolumen Mittelwert (ml)	BV/Kg$_w$ Mittelwert (ml/kg)	Diagnose	Therapie
1	S.W.	m.	38	67	4700	70	Ulcus ventric.	Op. nach B II
2	S.M.	w.	36	60	3730	62	Cholelithiasis	Cholecystektomie
3	D.H.	m.	41	81	5450	67	Mitralstenose	Commisurotomie
4	W.L.	w.	20	58	3270	56	Struma	Strumektomie
5	B.H.	w.	43	63	3930	62	Hyperparathyr.	Adenomresektion
6	H.D.	m.	62	65	4510	69	Pylorusstenose	Op. nach B II
7	W.J.	m.	34	60	3820	64	U.-Kieferfrakt.	Unfallversorg.
8	W.E.	w.	59	65	3800	59	Erosive Gastr.	Gastrotomie
9	M.E.	m.	38	84	5550	66	Hyperparathyr.	Adenomresektion
Mittelwerte			41.2 $\pm$ 12.8	67 $\pm$ 9.3	4307 $\pm$ 797	63.9 $\pm$ 4.6		

(64.3 ml/kg)

4.13 Ergebnisse Gruppe K9 (3.221)

Die Ergebnisse der Blutvolumenmessungen und Berechnungen der Sterofundin-Infusionsmengen sind in der Tabelle V aufgeführt.

Die Blutvolumen-Höchstwerte der 24^{00} Uhr-Periode wurden auch in dieser Gruppe in der Zeit von 24^{00} Uhr - 4^{00} Uhr gemessen. Die Tiefstwerte liegen um 8^{00} Uhr, bzw. 16^{00} Uhr.

In die Tabelle VI sind zu Alter, Gewicht, mittlerem Blutvolumen, Mittelwert der auf das Körpergewicht bezogenen Blutmenge auch Diagnose und Therapie aufgenommen worden. Das auf das Körpergewicht bezogene Blutvolumen liegt mit 64.3 ml/kg um 14.3 % unter dem "Durchschnittswert" von 75 ml/kg, wobei berücksichtigt werden muß, daß sich vier Frauen in dieser Patientengruppe befinden.

(10 Patienten mit Macrodex 5 %-und Sterofundin-Infusionen)

Messung (Uhrzeit)		8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}	4^{00}	
1	BV(ml)		4360	4250	4200	4190	4630	
W.J.		4050						
	Ma(ml)		200	300				500
	St(ml)				200	600	20	820
2	BV(ml)		5700		4400	4610	4870	
F.H.		5010						
	Ma(ml)		500					500
	St(ml)	100	50		500	100	50	800
3	BV(ml)		5480	5380	5030	4920	4860	
S.A.		4730	4700					
	Ma(ml)		250	250				500
	St(ml)			200	300	400	200	
		500	350					1950
	Bl(ml)		500					500
4	BV(ml)		3670	3520	3880	3610	3750	
G.S.		3480	3560					
	Ma(ml)		450	500				950
	St(ml)			100	400	150	200	
		100	50					1000
5	BV(ml)		3990	4250	3860	4100	4520	
S.R.			4420					
	Ma(ml)		200	500				700
	St(ml)		200		300	250	300	1050
6	BV(ml)		4480	4410	4200		4350	
W.H.		4370	4090	4250				
	Ma(ml)		400	100				500
	St(ml)			200	300		250	
		200	100	150				1200
7	BV(ml)			5010	5110	4780	4810	
B.H.			4950	4960	4760			
	Ma(ml)			300	100			400
	St(ml)		150			300	300	750
8	BV(ml)		4400	3900	3840	4260	4550	
D.O.		4050						
	Ma(ml)	20	1000			300	180	1500
	St(ml)	200		800	200			1200
9	BV(ml)			4740	4940	4920	4850	
G.O.		4560	4410					
	Ma(ml)			100	200			300
	St(ml)	150			450	200	100	900
10	BV(ml)			4810	4610	4590	4450	
M.F.		4280	4050					
	Ma(ml)			350				350
	St(ml)	170	600	600	350	50	30	1800
Mittel-werte								
	BV(ml)	+4316	+4447	+4498	+4457	+4442	+4564	
G-	BV(ml)	− 472	− 611	− 540	− 481	− 437	− 219	
	Ma(ml)	3	214	218	27	33	18	513
	St(ml)	178	107	186	273	228	145	1137
	Bl(ml)		36					36

G- BV bedeutet: mittlerer Fehler der Einzelwerte der Blutvolumina der zehn Patienten, gemessen zu den darüber angegebenen Uhrzeiten.

Tabelle VIII

(10 Patienten mit Macrodex(R) 6 % - und Sterofundin-Infusionen)

Versuchspersonen (N°)	(Name)	(Geschl.)	Alter (J.)	Gewicht (kg)	Blutvolumen Mittelwert (ml)	BV/Kgw Mittelwert (ml/kg)	Diagnose	Therapie
1	W.J.	m.	77	60	4290	72	Pylorusstenose d. Narbenbulbus	Vordere G.E.
2	F.H.	m.	30	79	4830	61	Hyperparathyr.	Adenomresektion
3	S.A.	m.	60	63	4840	77	Ulcus ventric.	Op. nach B II
4	G.S.	w.	76	68	3750	55	Cholecystitis	Cholecystotomie
5	S.R.	w.	31	57	3670	64	Teratom	Transthorak. Resek.
6	W.H.	m.	36	78	4420	57	Hyperparathyr.	Adenomresektion
7	B.H.	m.	45	72	4850	64	"	"
8	D.O.	m.	65	55	3930	72	Cholelithiasis	Cholecystektomie
9	G.O.	m.	59	81	4870	60	"	"
10	M.F.	m.	57	55	4260	78	"	"
Mittelwerte			53.6 $\pm$ 17.4	66.8 $\pm$ 10.2	4371 $\pm$ 472	66 $\pm$ 8.2		

(65.4 ml/kg)

4.14 Ergebnisse Gruppe K10 (3.222)

In der Tabelle VII findet man die Ergebnisse der Blutvolumenmessungen und Berechnungen der Infusionsmengen (Macrodex(R) und Sterofundin(R) SKL).

Neun Patienten wurden zunächst langsam Dextran- und anschließend Salzlösungen infundiert. Einem Patienten (3/S.A.) wurde am zweiten Tag zwischen 8^{00} Uhr und 12^{00} Uhr außerdem noch 500 ml Blut zugeführt, was jedoch - wie aus der Literatur (186.) bekannt ist - keine Blutvolumenänderung zur Folge hatte.

Die größte Blutmenge wurde in diesem Kollektiv von Frühoperierten um 4^{00} Uhr, der niedrigste Wert um 8^{00} Uhr gemessen. Auffallend ist die Konstanz des Blutvolumens von 12^{00} Uhr bis einschließlich 24^{00} Uhr.

Die Tabelle VIII enthält wie Tabelle VI für jede Versuchsperson neben Angaben über Alter, Gewicht und Blutvolumen auch Diagnose und Therapie. Auch in dieser Gruppe liegt das Blutvolumen von 65.4 ml/kg unter dem "Durchschnittswert" von 75 ml/kg (-12.8 %).

Tabelle IX

(13 Patienten mit gemischter Infusionstherapie)

Messung (Uhrzeit)		8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}	4^{00}	Summe
	BV (ml)		4920	5270	4750	4430	4780	
		5210	3940	3600	3700	4240	4490	
		4190						
1	Bl (ml)		500	150	350			
D.H.					500			1500
	Ma (ml)	550	500		150	250		
						150	300	1900
	St (ml)	250				200	150	600
	BV (ml)		4180	4320	4250		4200	
2		3990	3770					
B.H.	Ma (ml)		150	200				350
	St (ml)	200	200	50	400		250	1100
	BV (ml)			4950	4420	4660	4870	
		4600	4650	4680				
	Bl (ml)			600				600
3	Se (ml)		100	150				250
R.J.	Ma (ml)			350				350
	St (ml)			100	500	50	10	
		240	100	500				1500
	BV (ml)			3400	3550	3820	3650	
		3920	3710	3520	3980			
4	Bl (ml)			250	250			500
L.H.	Ma (ml)				500			500
	St (ml)			900	350	200	250	
		400	350		700			3150
	BV (ml)	3580	3820	3750	3940	3850	3750	
5	Bl (ml)	700	250	50				1000
K.J.	Ma (ml)			100	350	50		500
	St (ml)					200	100	300
	BV (ml)				5420	5100	4900	
		4700	4650	4480	4250	4550	4750	
		4190						
	Bl (ml)				500	400		900
6	Ma (ml)				500			500
M.E.	RM (ml)				400		100	500
	St (ml)	200	400	700	100	100	200	
		400						2100
	BV (ml)		4820	4420	3950	3920	4250	
		4300	3880					
7	Pl (ml)				150	100		250
K.W.	Ma (ml)		600					600
	St (ml)	200	150	200	400		200	1150
	BV (ml)				3930	4050		
8		3680	3610	3750		3790	3700	
N.F.	Bl (ml)				300			300
	Ma (ml)				50	250		300
	BV (ml)		4120	4050	4350	4190	3950	
9		3720	3630					
H.H.	Bl (ml)		400	100				500
	St (ml)	100		50	200	150	250	750
	BV (ml)		3520	3960	4120	3930	3850	
		4050						
10	Bl (ml)	200	300	600	280	120		1500
K.E.	St (ml)		500				200	
		100						800

Tabelle IX (Ftzg.)

(13 Patienten mit gemischter Infusionstherapie)

Messung (Uhrzeit)		8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}	4^{00}	Summe
	BV (ml)			5010	4650	5710	4550	
11		4600	4490	4510				
B.F.	Bl (ml)			500	200	150	50	900
	St (ml)	100	300	50			150	600
	BV (ml)				4720	5010	4720	
12		4560						
C.J.	Bl (ml)	350			150	50	200	750
	BV (ml)		5600		5200	5620	5000	
13		4640	4500	4760	4890			
G.H.	Bl (ml)		500			400	100	1000
	St (ml)				200			
		750	500	500	500			2350
Mittelwerte								
	BV (ml)	4262	4224	4277	4357	4391	4361	
	σ-BV	± 455	± 577	± 580	± 520	± 547	± 482	
	Bl (ml)	83	115	141	149	75	23	586
	Pl (ml)				9	7		16
	Se (ml)		6	9				15
	Ma (ml)	37	74	41	91	47	20	310
	RM (ml)				24		7	31
	St (ml)	196	147	191	197	60	117	908

σ-BV bedeutet: mittlerer Fehler der Einzelwerte der Blutvolumina der 13 Patienten, gemessen zu den darüber angegebenen Uhrzeiten.

Tabelle X

(13 Patienten mit gemischter Infusionstherapie)

Versuchspersonen (Nº)	(Name)	(Geschl.)	Alter (J.)	Gewicht (kg)	Blutvolumen BV/Kgw Mittelwert (ml)	Mittelwert (ml/kg)	Diagnose	Therapie
1	D.H.	m.	75	75	4440	60	Magencarzinom	Totale Magenresektion
2	B.H.	m.	40	71	4280	60	Hyperparathyreodism.	Adenomresektion
3	R.J.	m.	68	70	4640	66	Magencarcinom	Totale Magenresektion
4	L.H.	m.	19	59	3780	66	Rektumcarcinom	Abdom. sacr. Amputation
5	K.J.	m.	68	63	3810	60	Rektumcarcinom	Abdom. sacr. Amputation
6	M.E.	m.	64	59	4410	75	Oesophaguscarcinom	Abdom. thor. Kardiaresekt.
7	K.W.	m.	44	53	4000	76	Papillencarcinom	Cholecystoduodenostomie
8	N.F.	m.	71	65	3930	61	Humerusfraktur	Rushpin-Nagelung
9	H.H.	m.	56	59	4140	70	Cholelithiasis	Cholecystektomie
10	K.E.	w.	51	67	4020	60	Mistralstenose	Komb. Mitralkommisurotom.
11	B.F.	m.	61	68	4640	68	Cholelithiasis	Cholecystektomie
12	C.J.	m.	64	75	4590	61	Magencarcinom	Hohe Magenresektion
13	G.H.	m.	34	60	4780	80	Cholelithiasis	Cholecystektomie, Duod. tomie
Mittelwerte			55 $\pm$16.6	64.8 $\pm$ 6.7	4266 $\pm$ 341	66.4 $\pm$ 7.0		

(65.8 ml/kg)

4.15 Ergebnisse Gruppe K13 (3.223)

Aus der Tabelle IX, die in ihrer Anordnung den vorausgehenden Zusammenstellungen entspricht, wird ersichtlich, daß nahezu alle Patienten dieser Gruppe in der Hauptsache Blut-, Macrodex-(R) und Sterofundin(R)-Infusionen erhielten.

Dem Patienten Nr.3/R.J. wurde zusätzlich Serum, dem Patienten Nr.6/M.E. zusätzlich Rheomacrodex(R) zugeführt.

Bei dieser gemischten Infusionstherapie wurden die höchsten Blutvolumenwerte um 20^{00}, 24^{00} und 4^{00} Uhr, die niedrigsten um 8^{00} und 12^{00} Uhr gemessen.

In Tabelle X findet man Angaben über Alter, Gewicht mittleres Blutvolumen, Diagnose und Therapie der 13 Patienten dieser Gruppe. Es wurde bereits hervorgehoben, daß sich sieben Carcinomkranke darunter befinden. Es ist daher nicht erstaunlich, daß das Blutvolumen von 65.8 ml/kg mit -12.3 % unter dem Normal-Bezugswert von 75 ml/kg liegt.

5.0 Besprechung

Hinweise zur Problematik der Blutvolumenbestimmung.
Eingangs wurde darauf hingewiesen, daß noch keine Untersuchungen darüber vorliegen, welche Rolle Blutvolumenschwankungen bei der Infusion volumenwirksamer Flüssigkeiten (Blut, Plasma, Serum, Dextrane, Gelantineabkömmlinge) spielen. Es wurde auch gesagt, daß Tagesschwankungen des Blutvolumens - ohne Beeinflussung durch Infusionen - von der Methodik her nur erfaßt werden können, wenn die Meßgenauigkeit entsprechend ist. Keine der bisher im klinischen Betrieb angewendeten Blutvolumenmeßmethoden erreicht eine größere Genauigkeit als $\pm$ 2 %. Das bedeutet, daß Blutvolumenänderungen eben erst sichtbar werden, wenn sich das Blutvolumen um mehr als 100 ml ändert.

Bei Normalpersonen dürfen signifikante Schwankungen des Blutvolumens nicht erwartet werden, weil der Organismus streng an einem "konstanten" Volumen festhält. Abweichungen um mehr als 20 % müßten schon als Kreislaufinsuffizienz

sichtbar werden. Dafür spricht auch, daß ein Blutentzug von 400 ml - z.B. bei Blutspendern - wie Halmagy (67.) neuerdings nachgewiesen hat, nur dann mit hinreichender Genauigkeit erfaßt werden kann, wenn die Probanden vorher sechs Stunden Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz einhalten. In unseren Messungen ist dies nicht der Fall, da mit unserer Versuchsanordnung eine Angleichung an den normalen Tagesablauf erreicht werden sollte.

Die Meßgenauigkeit erfährt außerdem dadurch eine Einschränkung, daß die Erfaßbarkeit des Blutvolumens von der Vollständigkeit der Durchmischung mit dem Indikator abhängt. Besonders deutlich wird das am Beispiel des traumatischen Schocks, wo weite Gefäßbezirke von einer schnellen Zirkulation ausgeschaltet sind. Während einer 10-Minuten-Mischungszeit werden jene durch Vasokonstriktion und verringerte Blutströmungsgeschwindigkeit "nicht mischbaren" Blutvolumenanteile nicht erfaßt. Aus Tierversuchen wissen wir von Durchmischungszeiten (Cr^{51}-markierte Erythrocyten) von 46-60 min.

Die oben schon zitierten Untersuchungen der Tagesschwankungen des Blutvolumens von Menzel (109. 110.) wurden mit der Kongorotmethode nach Heilmeyer (71.) gemacht, deren Fehlerbreite um 10 % liegt.

5.1 Tagesschwankungen des Blutvolumens.

Menzel (109. 110.) fand das Blutvolumen während der Nacht "gewöhnlich größer" als in den frühen Morgenstunden. Er konnte infolge der methodischen Schwierigkeiten durchschnittlich nur vier Blutvolumenbestimmungen in 24 Stunden an einer Versuchsperson vornehmen. Eine Erklärung für diese Blutvolumenschwankungen ergab sich aus der Bestimmung des Trockenrückstandes des Vollbluts: nachts kam es zu einer Verminderung der Zahl der Blutkörperchen und einer Zunahme des Wassergehaltes im Blut, die - unabhängig vom Schlaf, von der Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr - auch bei Bettruhe auftrat.

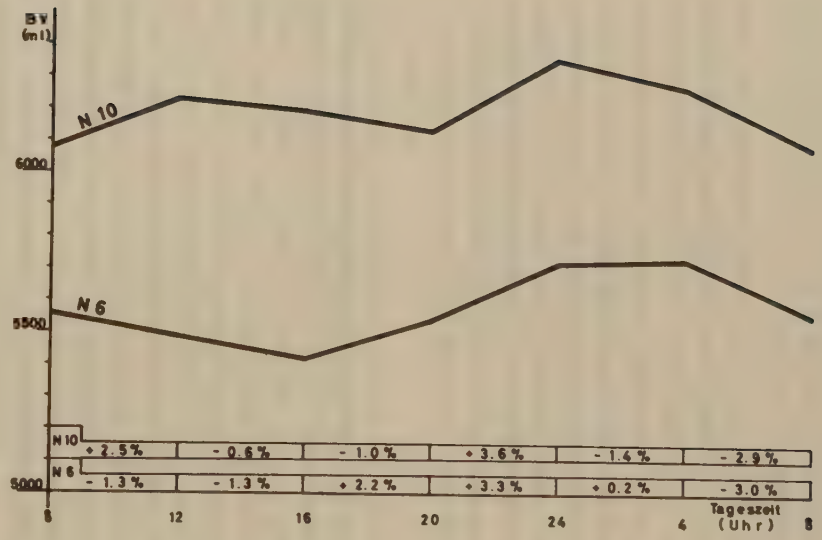

Abb. I: Mittelwertskurven und prozentuale Blutvolumenschwankungen der Gruppen N10 und N6.

Wie zu erwarten war, konnten wir auch mit sieben Messungen pro Versuchsperson in 24 Stunden und einer Methode, deren mittlerer Fehler weniger als ± 3 % beträgt, keine signifikanten Schwankungen des Blutvolumens messen.

Die graphische Darstellung (Abb. I) der Mittelwerte von 70 Blutvolumenbestimmungen bei Normalpersonen in der Gruppe N10 (3.211) und 42 Blutvolumenbestimmungen in der Gruppe N6 (3.212) läßt erkennen, daß nur eine geringe Tagesschwankung des zirkulierenden Blutvolumens vorhanden ist.

Bei beiden Gruppen wurden die höchsten Blutvolumenwerte von 24^{00} Uhr bis 4^{00} Uhr gefunden:
Gruppe N10 : 6340 ml (24^{00} Uhr), 6250 ml (4^{00} Uhr).
Gruppe N6 : 5710 ml (24^{00} Uhr), 5720 ml (4^{00} Uhr).
In der Gruppe N10 findet von 20^{00} bis 24^{00} Uhr eine Zunahme des Blutvolumens um 3.56 % gegenüber dem 20^{00} Uhr-Wert, in der Gruppe N6 im gleichen Zeitabschnitt um 3.26 % statt.

In beiden Gruppen sinkt das Blutvolumen zwischen 4^{00} und 8^{00} Uhr wieder ab: in der Gruppe N10 um -2.88 %, in der Gruppe N6 um -2.97 %.

Unverkennbar bleibt also bei beiden Gruppen die Gemeinsamkeit im Bezug auf eine Erhöhung des Blutvolumens in den Nachtstunden und eine Erniedrigung in den frühen Morgenstunden.

Auffällig ist, daß bei der Gruppe N10 der tiefste Blutvolumenwert um 8^{00} Uhr erreicht wird (6070 ml), bei der Gruppe N6 dagegen erst um 16^{00} Uhr (5410 ml). Die Mittelwertskurve der "ambulanten" Gruppe N10 zeigt einen kleinen Gipfel um 12^{00} Uhr (6220 ml), den man in der sog. "stationären" Gruppe N6 vermißt. Anhaltspunkte für dieses unterschiedliche Verhalten könnten sich aus unterschiedlicher körperlicher Aktivität (Bettruhe gegenüber normaler studentischer Tagesbelastung), aus der Möglichkeit zu freier Nahrungswahl (bei Gruppe N10 nicht exakt kontrollierbar) oder aus dem emotionellen Verhalten "außer Bett" ergeben.

Die nächtliche Blutvolumenzunahme und der morgendliche Blutvolumenabfall bleibt vom unterschiedlichen Verhalten der beiden Gruppen in den Tagesstunden unbeeinflußt.

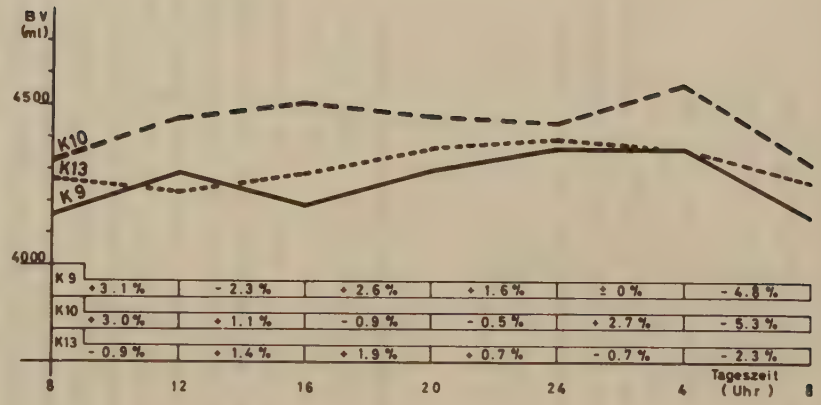

Abb. II: Mittelwertskurven und prozentuale Blutvolumenschwankungen der Gruppen K9, K10 und K13.

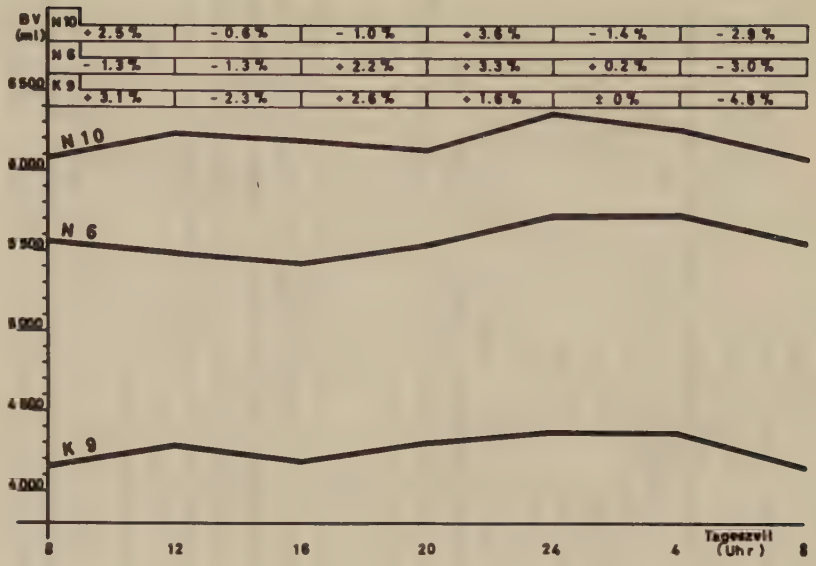

Abb. III: Mittelwertskurven und prozentuale Blutvolumenschwankungen der Gruppen N10, N6 und K9.

Die Mittelwertekurven der Gruppen K9 (3.221), K10 (3.222) und K13 (3.223) zeigen gleichfalls die höchsten Blutvolumenwerte in der Nacht (Abb. II):

Gruppe K9 : 4357 ml (24^{00} Uhr)
4357 ml (4^{00} Uhr)
Gruppe K10: 4564 ml (4^{00} Uhr)
Gruppe K13: 4391 ml (24^{00} Uhr)
4361 ml (4^{00} Uhr).

Die niedrigsten Blutvolumenwerte findet man übereinstimmend in allen drei Gruppen um 8^{00} Uhr, bzw. um 12^{00} Uhr:

Gruppe K9 : 4146 ml (8^{00} Uhr)
Gruppe K10: 4316 ml (8^{00} Uhr)
Gruppe K13: 4262 ml (8^{00} Uhr)
4224 ml (12^{00} Uhr).

Gemeinsam ist auch diesen Gruppen klinischer Fälle die deutliche Blutvolumenverminderung zwischen 4^{00} und 8^{00} Uhr:

Gruppe K9 : -4.82 % (Abnahme des 8^{00}-Werts gegenüber dem 4^{00}-Wert)
Gruppe K10: - 5.3 % (")
Gruppe K13: -2.29 % (").

Obwohl es sich bei diesen Gruppen K9, K10, K13 um Kollektive von Patienten handelt, denen postoperativ langsam verschiedene Infusionslösungen infundiert wurden, zeigen doch alle drei Mittelwertskurven die gleiche Blutvolumenerhöhung in der Nacht. Auf die mögliche, bzw. vorhandene Beeinflussung des Blutvolumens durch die unterschiedlichen Infusionslösungen wird im späteren Kapitel eingegangen.

In Abb. III wird die den Gruppen von Normalpersonen und den Gruppen von Frischoperierten mit Infusionen gemeinsame Blutvolumenerhöhung in der Nacht und Verminderung am Tage aufgezeigt.

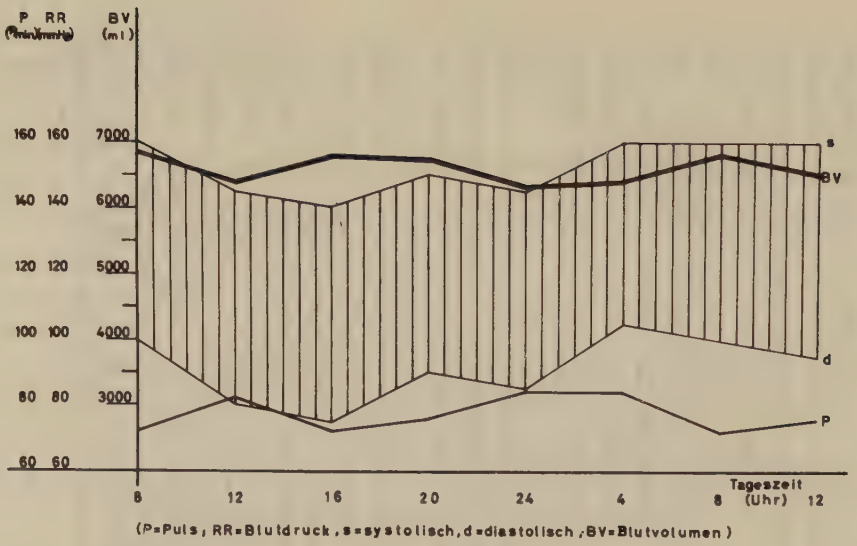

Abb. IV: Blutvolumen-, Puls- und Blutdruckkurve von Nr. 4/W.J. aus der Gruppe N10.

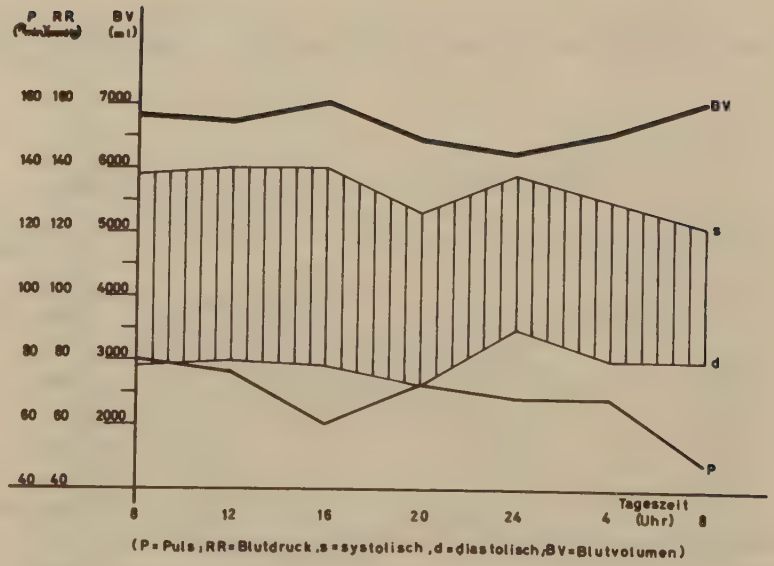

Abb. V: Blutvolumen-, Puls- und Blutdruckkurve von Nr. 3/W.K. aus der Gruppe N6.

Puls-Volumenbeziehung.

Aufgrund von 166 Einzelmessungen an 44 Kindern, 67 Männern und 55 Frauen konnten Kjellberg u. Mitarb. (94.) und an einem anderen Material Sjöstrand (164. 165.) eine deutlich reziproke Beziehung zwischen dem mittels des gefundenen Hämoglobinbetrages geschätzten Blutvolumens und der Pulsfrequenz feststellen. Wir konnten diesen Befund nur bei zweien unserer Probanden bestätigen, bei denen wir die Zeichen eines labilen Hochdrucks fanden.

Bei der Versuchsperson Nr. 4/W.J. aus der Gruppe 3.211 (Abb. IV) und der Versuchsperson Nr. 3/W.K. aus der Gruppe 3.212 (Abb. V) bewegten sich Pulsfrequenz und Blutvolumen in der von den erwähnten Autoren (94. 164. 165.) beschriebenen Abhängigkeit über die gesamte Versuchsdauer.

Offenbar besteht eine echte Abhängigkeit zwischen diesen beiden Kreislaufgrößen, solange sich die Hämodynamik im suffizienten Bereich bewegt. Kjellberg u. Mitarb. fanden diese deutliche Beziehung zwischen Total-Hämoglobin, bzw. Blutvolumen und der Pulsrate bei ihren Versuchspersonen sowohl unter Ruhebedingungen als auch während der Arbeit (94.). Möglicherweise trifft dies insbesondere für jene Probanden zu, deren Blutvolumen - wie in unseren Fällen - weit über dem Durchschnittswert von 5 Litern liegt.

Es wäre interessant festzustellen, wie sich Pulsfrequenz und Blutvolumen verhalten bei älteren Patienten mit Hypertonus, von denen bekannt ist (142.), daß sie nach einem Jahr Hypertonie eine Blutvolumenverminderung um 500 ml gegenüber einem gleichaltrigen Normalkollektiv zeigen.

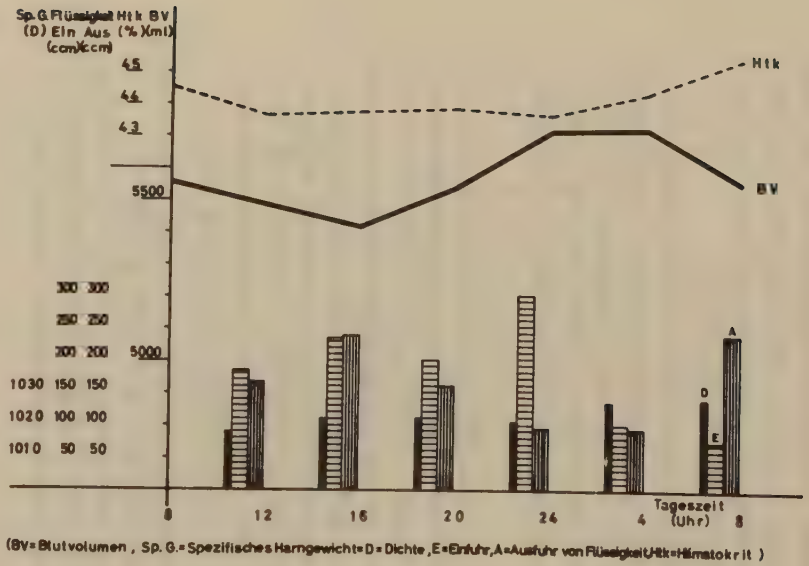

Abb. VI: Hämatokrit- und Blutvolumenkurve, Flüssigkeitsein- und -ausfuhrmenge der Gruppe N6.

Hämatokrit.

Über Schwankungen des Hämoglobingehaltes und der Anzahl der roten Blutkörperchen in den verschiedenen Lebensaltern und unter verschiedenen physiologischen Bedingungen berichteten schon Schwinge (159.) und Rud (143.) . Ward (174.) und Jores (84.) stellten zusätzlich auch Tag-Nacht-Differenzen in der Höhe dieser Werte fest, wobei die "Nachtwerte" für Hämoglobin und Hämatokrit gegenüber den entsprechenden "Tagwerten" deutlich verringert gefunden wurden.

In unseren Untersuchungen sank, wie die Tabelle III und die graphische Darstellung (Abb. VI) zeigen, der Hämatokrit in den Nachtstunden nicht wesentlich ab, zeigte jedoch eine auffällige Zunahme in den Morgenstunden.

Aus der Schwankung der vier — stündlich gemessenen Werte für das Blutvolumen und den Hämatokrit läßt sich kein exakt reziprokes Verhalten ablesen. Allein in der Nacht (24^{00} Uhr) und am frühen Morgen (bis 8^{00} Uhr) treffen hohes Blutvolumen und niedriger Hämatokrit, bzw. niedriges, abnehmendes Blutvolumen und hoher Hämatokrit zusammen. Im übrigen verändern sich Blutvolumen und Hämatokrit - wie Abb. VI zeigt - unabhängig voneinander. Mögliche Tag-Nacht-Schwankungen der Erythrocytopoese, Volumenänderungen der Erythrocyten, Flüssigkeitsein- und -ausfuhr, Plasmaverschiebungen aus der Blutbahn ins Interstitium könnten - neben anderen Einflüssen - dafür verantwortlich sein. Diese Größen festzuhalten, war im Rahmen unserer Versuchsanordnung nicht möglich. Eigene Befunde über Flüssigkeitsein- und -ausfuhr beziehen sich nur auf die Messung der Menge und des spezifischen Gewichts im Urin.

Flüssigkeitsein- und -ausfuhr.

Die Menge der aufgenommenen und ausgeschiedenen Flüssigkeit wurde in Gruppe N6 (3.212) vierstündlich über 24 Stunden bei jeder Versuchsperson gemessen (Abb. VI). Dabei wurde nachts das Minimum der Urinsekretion festgestellt, trotz der erhöhten Flüssigkeitszufuhr kurz nach der 20^{00} Uhr-Messung. Das spezifische Harngewicht ist nachts und frühmorgens am höchsten. Dies entspricht bekannten physiologischen Erfahrungen (18. 83. 132. 133. 161. u.a.m.).

Puls- und Blutdruckschwankungen.

Unsere Probanden zeigten, wie von zahlreichen Autoren beschrieben (39. 110. und Lehrbücher der Physiologie) maximale Abnahmen der Blutdruckwerte (systolisch und diastolisch) zwischen 24^{00} und 4^{00} Uhr. Ebenso registrierten wir wie andere Untersucher (34. 39. 84. u.a.m.) die höchsten Pulsfrequenzwerte um die Mittagszeit und die niedrigsten in der Nacht zwischen 24^{00} und 4^{00} Uhr.

Körpergewicht und Blutvolumen.

Die Mittelwerte für Körpergröße und Gewicht der zehn männlichen Versuchspersonen der Gruppe 3.211 entsprechen der Norm (29.). Das relativ hohe Blutvolumen von 83.3 ml/kg Körpergewicht erklärt sich aus der sportlichen Aktivität der Versuchspersonen, die in ihrer Freizeit regelmäßig an sportlichen Übungen (Leichtathletik, Fechten, Fußball, Tennis, etc.) teilnahmen.

Im Einklang mit den Beobachtungen von Davis (24.), Gregersen u. Nickerson (59.) und Sjöstrand (164.) stehen die beiden Fälle der Gruppe 3.211, nämlich Nr. 2/G.A. und Nr. 8/L.E., wobei der erste bei normalem Gewichts-Größen-Verhältnis und der zweite mit etwas überschlankem Körpertypus (181 cm, 65 kg) die sportlich aktivsten dieser Gruppe darstellten und die höchsten Blutvolumenwerte aufwiesen (94 ml/kg). Auch in der Gruppe 3.212 von sportlich weniger aktiven Studenten lag der Mittelwert des Blutvolumens mit 78.3 ml/kg an der oberen Grenze der Norm.

Magere - Fettleibige.

Besonders typisch sind die Blutvolumenwerte der zwei verschiedenen Körpertypen Nr. 3/W.K. und Nr. 4/K.B. aus der Gruppe 3.212. Ersterer ist übergewichtig (Sollgewicht 76.1 kg, Istgewicht 90 kg). Er hat ein Blutvolumen von 74 ml/kg. Der Zweite ist von schlankem Körperbau (Sollgewicht 79 kg, Istgewicht 71 kg). Der Durchschnittswert seines Blutvolumens liegt bei 90 ml/kg.

Die Ursache liegt in der mehrfach beschriebenen Beobachtung (3. 17. 77. 119. u.a.m.), daß das adipöse Gewebe mit kleinerem spezifischen Gewicht (Dichte) einen geringeren Blutgehalt hat als das "fettfreie" Gewebe von größerer Dichte.

Ruhe - Bewegung.

Menzel (108.), der als Erster rhythmische Veränderungen des Blutvolumens beim Menschen gemessen hat, fand keine Beeinflussung der rhythmischen Schwankungen der Kreislaufgrößen, insbesondere des Blutvolumens, wenn seine Probanden während der gesamten Meßzeit horizontal lagen (Ausschluß hydrostatischer Blut- und Flüssigkeitsverschiebungen) oder wenn der Nachtschlaf bei den Versuchspersonen unterbunden wurde. Jores (84.) stellte fest, daß der Schlaf zwar u.a. die 24-Stunden-Rhythmik verstärkt, aber nicht ihre Ursache ist. Menzel schließt sich dieser Meinung an. Ebenso wie die körperliche Bewegung am Tage die tagbedingten Änderungen der Hämodynamik und der Blutzusammensetzung verstärkt, wird ein großer Teil der für die Nacht charakteristischen Kreislaufänderungen durch bloße Ruhelage verstärkt (110.).

Deshalb beginnt auch bei den "stationären" Normalfällen der Gruppe 3.212 die Nachtzunahme der Blutmenge schon am späten Nachmittag, während sie bei der Gruppe 3.211 von "ambulanten" Normalfällen erst um 20^{00} Uhr, dann aber etwas stärker einsetzt (Abb. I).

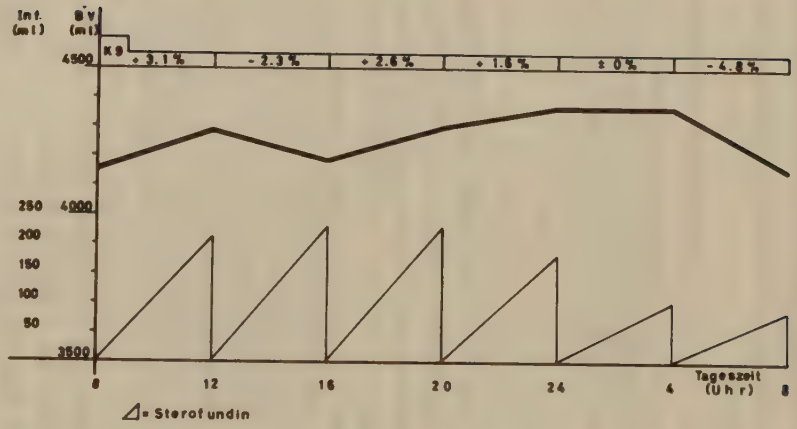

Abb. VII: Mittelwertskurve, prozentuale Blutvolumenschwankungen und Infusionsmengen der Gruppe K9.

5.2 Wirkung der Flüssigkeitszufuhr

1) Sterofundin

Änderungen des Blutvolumens sind - nach übereinstimmender Auffassung (72. 92. 126. u.a.m.) - nur durch "volumenwirksame" Infusionslösungen zu erwarten. Hierzu zählen nicht Zucker- und Kochsalzlösungen. Schega (144. 145.) wies im Tierversuch nach, daß physiologische Salzlösungen mit der gleichen Geschwindigkeit, in der sie infundiert werden, die Blutbahn auch wieder verlassen. Damit übereinstimmend konnten auch Gelin u. Mitarb. (52.) durch Infusion von 0.9 %-NaCl-Lösungen bei Untersuchungen am Menschen keinen signifikanten Effekt auf das Plasmavolumen ausüben.

Während von den letzten Autoren 500 ml physiologischer Kochsalzlösung innerhalb einer Stunde gegeben wurden, infundierten wir maximal 226 ml pro Patient in 4 Stunden von der hypotonen Lösung Sterofundin$^{(R)}$SKL, d.i. 56.5 ml/h pro Patient. Somit war auch bei unseren Untersuchungen mit langsamer Dauerinfusion von Sterofundin$^{(R)}$SKL keine Blutvolumenänderung infolge der Infusion zu erwarten.

Wie Abb. VII zeigt, erfolgte in dieser Gruppe die Blutvolumenvermehrung in der Nacht, obwohl die 4-Stundenmenge des infundierten Sterofundins geringer war, als in den vorausgehenden Meßperioden. Daß sich das Blutvolumen unabhängig von der Sterofundinzufuhr verändert, erkennt man auch aus den Abb. VIII und IX an den entsprechenden Befunden in den Gruppen K10 und K13.

2) Macrodex

Wollheim und Schneider (185.) fanden bei Untersuchung der Volumenwirkung von Bluttransfusionen und Plasmainfusionen, daß diese nur bedingt volumenwirksam sind. Das Blutvolumen, so wurde angegeben, vermehre sich nur, wenn ein Defizit

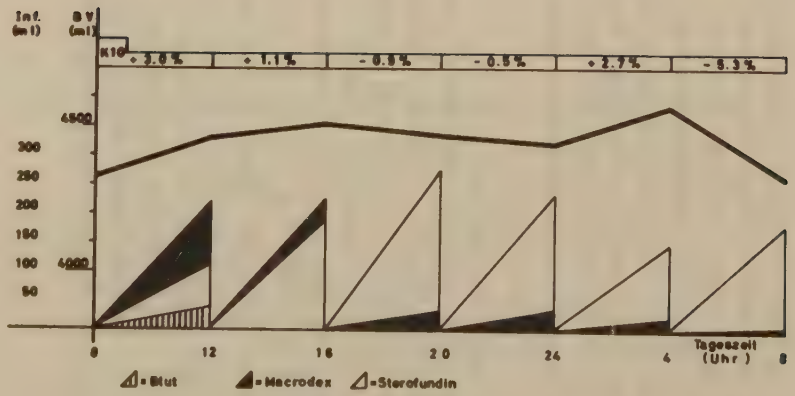

Abb. VIII: Mittelwertskurve, prozentuale Blutvolumenschwankungen und Infusionsmengen der Gruppe K10.

auszugleichen sei. Die genannten Autoren beobachteten jedoch auch das Ingangkommen "einer deutlichen Wellenbewegung" der gemessenen Plasmamenge nach Plasmainfundierungen. Sie gruppierten ihr Material in Untersuchungen, die 0-1, 2-3, 3-6, 16-18 Stunden nach den Plasmainfusionen vorgenommen wurden. Die "stärksten und häufigsten" Zunahmen der Plasmamenge wurden 2-3 und 16-18 Stunden nach der Infusion beobachtet.

Nimmt man an, daß die Plasmatransfusionen wie üblich am Morgen um 8^{00} Uhr erfolgten, so liegt es nahe zu fragen, ob dabei nicht die rhythmischen Schwankungen des Blutvolumens mit Plasmavolumenmaxima in den Mittags- und den Mitternacht- und Nachmitternachtstunden erfaßt wurden.

In unseren Untersuchungen wurden den Patienten der Gruppe K10 postoperativ Macrodex(R) 6 %, Sterofundin(R) SKL und in einem Fall (Nr. 3/S.A.) eine Blutkonserve infundiert.

Macrodex(R) 6 % wird - wie wir aus Untersuchungen von Ritter (141.) wissen - volumenwirksam, wenn mehr als 75 ml/h infundiert werden. Bei dieser Dosierung bleibt das Blutvolumen konstant, die physiologischen Schwankungen erscheinen dadurch ausnivelliert zu sein. Das Blutvolumen nimmt zu, wenn die Dosis 75 ml/h übersteigt.

Unsere Messungen unterstreichen diese Befunde. In Abb. VIII ist aufgezeigt, wie sich das Blutvolumen zwischen 8^{00} und 12^{00} Uhr bei Bluttransfusion (36 ml/4 h) und Macrodexinfusion (214 ml/4 h) erhöht (+ 3 %). Bis 24^{00} Uhr bleibt das Blutvolumen bei geringen Macrodexinfusionsmengen (und hohen volumenunwirksamen Sterofundindosen) nahezu konstant, um schließlich um 4^{00} Uhr den rhythmusbedingten Höchstwert trotz geringer 4-Stundenmacrodexinfusionsmenge (18 ml/ 4 h) zu erreichen.

Die in allen Untersuchungsgruppen beobachtete physiologische Blutvolumenabnahme, von 4^{00} bis 8^{00} Uhr um -5.26 %,

gegen Morgen stellt sich infolge der gegenüber den vorausgehenden Meßperioden verminderten Macrodexinfusionsmenge hier besonders deutlich dar.

Vergleicht man unsere Befunde nun mit denen Wollheims, so ist zwar zu bedenken, daß bei unseren Versuchen die Dextraninfusionen in kleinen Mengen über den Tag verteilt gegeben wurden, während in jenen Untersuchungen 450-460 ml Plasma innerhalb von 40-50 Minuten infundiert wurden. Aber erstaunlicherweise fanden wir zu den Zeitpunkten, an denen Wollheim und Schneider am häufigsten erhöhte Plasmavolumenwerte maßen, ebenfalls die höchsten Blutvolumenwerte:

1. Ebenso wie die Autoren nach einer einmaligen Infusion am Vormittag die höchsten Plasmavolumenwerte erhielten, so beobachteten wir nach unserer vergleichsweise höchsten 4-Stunden-Macrodexmenge ebenfalls - zwar methodisch nicht isoliert Plasmavolumen - sondern Gesamtblutvolumenzunahmen.

2. Den zweiten Gipfel der Plasmavolumenwerte stellten die Autoren 16-18 Stunden nach der einmaligen Plasmainfusion, also in den Nachtstunden fest. Dies ist genau der Zeitpunkt, wo auch in unseren Versuchen bei niedrigsten 4-Stunden-Infusionsmengen der zweite Gipfel - und zwar der höhere - der Blutvolumenwerte gefunden wurde.

Wollheim und Schneider sind der Meinung, daß damit gezeigt ist, ... "daß durch Plasmatransfusionen nicht einfach die Plasmamenge aufgefüllt wird, sondern eine Reihe von aktiven Austauschvorgängen zwischen intravasalem und extravasalem Raum in Gang kommen."

Daß für Dextran das Gleiche gilt, daß insbesondere nach Dextraninfusionen ein Einstrom von Eiweiß aus dem Interstitium und eine Hemmung des Abstroms von Plasmaeiweiß in den Extravasalraum stattfindet, konnten Oeff (126.), Heim u. Osten (72.) und Schwartzkopff u. Mitarb. (156. 157. 158.) nachweisen.

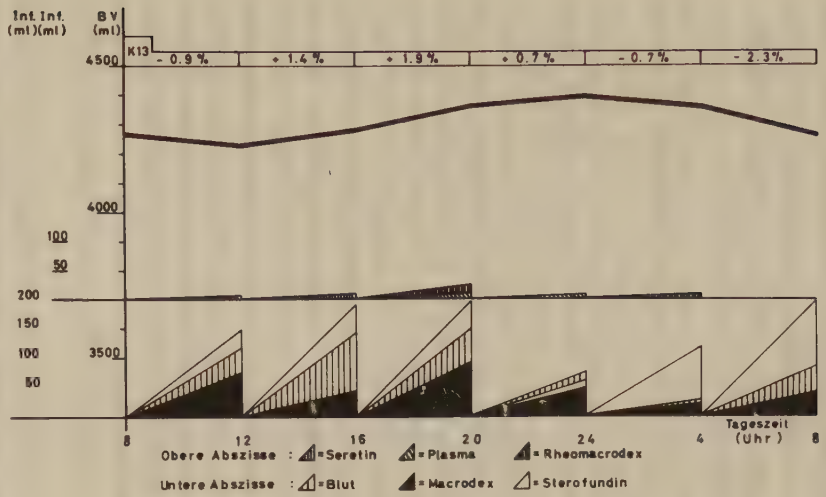

Abb. IX: Mittelwertskurve, prozentuale Blutvolumenschwankungen und Infusionsmengen der Gruppe K13.

Ohne Zweifel kommen bei beiden Plasmaexpandern Faktoren der veränderten Eiweißverschiebung zwischen intra- und extravasalem Raum zur Wirkung. Es läßt sich aber aus unseren Untersuchungen erkennen, daß Blutvolumenveränderungen auch ohne Infusionen bei Normalpersonen im Sinne einer beständig in der Nacht zwischen 24^{00} und 4^{00} Uhr beobachteten Blutvolumenzunahme auftreten können. Es ist damit möglich, diesen von Wollheim berichteten Erfahrungen und unseren Beobachtungen eine gemeinsame Erklärung zu geben, nämlich einen Plasma- und Blutvolumen in einem Tag-Nacht-Wechsel ändernden physiologischen Faktor.

3) Blut, Macrodex, Sterofundin, Seretin, Plasma, Rheomacrodex.

In der Gruppe K13 sind, wie aus Tabelle IX und Abb. IX hervorgeht, die Infusionsmengen der vierstündigen Meßperioden so gering und die infundierten Lösungen so vielartig (Blut, Plasma, Serum, Kolloide, Kristalloide), daß bei der langsamen Einfuhr keine ablesbaren Einflüsse der einzelnen Lösungen auf das Blutvolumen zu erwarten waren. Der Gipfel der Blutvolumenmittelwertskurve liegt wiederum nachts zwischen 24^{00} und 4^{00} Uhr. Die niedrigsten Blutvolumenwerte findet man am Tage um 8^{00}, 12^{00} und 16^{00} Uhr. Zum Zeitpunkt der Blutvolumenzunahme in der Nacht sind die 4-Stunden-Infusionsmengen - wie auch schon bei den Gruppen K9 und K10 - kleiner als in den Meßperioden am Tage. Hieraus und aus den so geringen Blutvolumenschwankungen in dieser Gruppe K13 ist zu erkennen, daß mit dieser Infusionstherapie postoperative Blutvolumenänderungen so gut abgefangen worden sind, daß sich allein physiologische Erscheinungen ausprägen konnten.

5.3 Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann man also feststellen:

1. Es gibt Veränderungen der Blutmenge, die offensichtlich durch den endogen zyklischen Rhythmus des gesamten Kreislaufs bedingt sind. Die bei allen Versuchsgruppen beobachtete Zunahme des Blutvolumens in den Nachtstunden und Abnahme in den Morgenstunden, d.h.

die Abweichungen von einem entsprechenden Volumenmittelwert, waren nicht signifikant. In Untersuchungen von Finlayson u. Mitarb. (36.), die nach Beendigung unserer Untersuchungen veröffentlicht wurden, zeigte sich bei zwölf Versuchspersonen (sieben Männern und fünf Frauen) bei drei Messungen pro Proband (am Morgen, am Mittag und am Abend) im Durchschnitt am Abend gegenüber dem Morgenwert eine Blutvolumenzunahme (gemessen mit RISA) um + 5.7 % und eine Abnahme des Hämatokritwertes um - 2.8 %.

2. Charakteristische Unterschiede der Blutvolumenänderungen zwischen sitzend (ambulant) und liegend (stationär) gemessenen Versuchspersonen bestehen nicht. Es zeigt sich bei der Gruppe "stationärer" Normalfälle lediglich eine Vorverlagerung der nächtlichen Zunahme des Blutvolumens, da bloße Ruhelage die für die Nacht charakteristischen Kreislaufänderungen verstärkt.

3. Wie Ritter (141.) konnten wir bei langsamen Dauerinfusionen in der postoperativen Erholungsphase bei drei Patientengruppen eine Volumenwirksamkeit von Kochsalzlösungen ausschließen; ebenso fanden wir keine Beeinflussung der zirkulierenden Blutmenge durch kolloidale Lösungen, wenn die 4-Stunden-Infusionsmenge unter 300 ml/4 h blieb.

4. Bei zwei Gruppen gesunder, aktiver Versuchspersonen und drei Gruppen chirurgischer Patienten, denen verschiedene Infusionslösungen infundiert wurden, konnten in allen Fällen übereinstimmend die charakteristischen Merkmale einer physiologischen Tag-Nacht-Änderung des Blutvolumens beobachtet werden. Ohne Beziehung zu den gegebenen Infusionslösungen tritt nachts eine Blutvolumenzunahme und morgens eine Blutvolumenverminderung ein.

6.0 Zusammenfassung

An 16 freiwilligen gesunden Versuchspersonen und 32 chirurgischen Patienten wurden vierstündlich über 24 Stunden je sieben Blutvolumenbestimmungen durchgeführt. Dabei wurde das Gesamtblutvolumen nach der RISA-Methode bestimmt.

Zehn der gesunden Versuchspersonen, die ihren normalen Tagesablauf beibehielten (ambulante Gruppe N10) erschienen am Untersuchungstag nur zu den Messungen im Untersuchungsraum, wo sie während der anschließenden Untersuchungsnacht schliefen. Die höchsten Werte für das Blutvolumen wurden um 24^{00}, 4^{00} und 12^{00} Uhr gefunden. Gegen 8^{00} Uhr nahm die zirkulierende Blutmenge deutlich ab.

Bei sechs der freiwilligen Versuchspersonen (stationäre Gruppe N6), die während der gesamten Untersuchungszeit zu Bett lagen, fanden wir die Höchstwerte für das Blutvolumen ebenfalls um 24^{00} und 4^{00} Uhr. Die Zunahme des Blutvolumens in der Nacht begann jedoch gegenüber der "ambulanten" Gruppe N10 schon 4 Stunden eher um 16^{00} Uhr. Dies erklärt sich aus der Erfahrung, daß bloße Ruhelage die für die Nacht charakteristischen Kreislaufänderungen verstärkt.

Das Blutvolumen nahm zwischen 4^{00} und 8^{00} Uhr bei beiden Gruppen von Normalfällen relativ um den gleichen Betrag ab.

Langsame Sterofundin-Dauerinfusionen hatten keine Volumenwirkung. Langsame Macrodex-Dauerinfusionen waren ebenfalls volumenunwirksam wenn die Infusionsmenge während einer vierstündigen Meßperiode unter 300 ml/4 h blieb. Bei gemischter Infusionstherapie zeigten sich die geringsten Blutvolumenschwankungen.

Bei den drei Gruppen von chirurgischen Patienten, die postoperativ a) Sterofundin$^{(R)}$ SKL, b) Macrodex$^{(R)}$ 6 %, c) verschiedene kristalloide und kolloide Lösungen und Blut als Infusion erhielten, wurden die Höchstwerte für das Blutvolumen in der Nacht (20^{00}, 24^{00}, 4^{00} Uhr) und eine deutliche Verminderung der zirkulierenden Blutmenge zwischen 4^{00} und 8^{00} Uhr festgestellt.

Mit diesen Untersuchungen wurden zum erstenmal physiologische Blutvolumenänderungen über 24 Stunden bei Gesunden und bei chirurgischen Patienten beobachtet. Bei der beschriebenen postoperativen Infusionstherapie mit langsamen Dauerinfusionen konnten die physiologischen Verhältnisse aufrechterhalten werden.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Ahnefeld, F.W., Frey, R., Halmágyi, M.: Die Blutvolumenbestimmung mit radioaktiven Isotopen zur Verhütung von Irrtümern in der Anzeigestellung zur Bluttransfusion und Infusion von Blutersatzmitteln. Bibl. Haemat. 16, 223 (1960).

2. Albert, S.N.: Blood Volume. Anaesthesiology 24, 231 (1963).

3. Allen, T.H., Peng, M.T., Chen, K.P., Huang, T.F., Chang, C., Fang, H.S.: Prediction of Blood Volume and Adiposity in Man from Body Weight and Cube of Height. Metabolism 5, 328 (1956).

4. Allgöwer, M., Studer, E.: Methodik und Ergebnisse einer Schnellbestimmung des Blutvolumens mit Jod^{131} in der Klinik. Dtsch. Zschr. Chir. 301, 122 (1962).

5. Artz, C.P., Howard, J.M., Frawley, J.P.: Clinical Observations on the Use of Dextran and Modified Fluid Gelatin in Combat Casualities. Surgery 37, 612 (1955).

6. Aschoff, J.: Exogene und endogene Komponente der 24-Stunden-Periodik bei Tier und Mensch. Nat. Wiss. 42, 569 (1955).

7. Baker, R.J., Kozoll, D.P., Meyer, K.A.: The Use of Surface Area as a Basis for Establishing normal Blood Volume. Surg. Gyn. Obst. 104, 183 (1957).

8. Bartter, F.C., Gann, D.S.: On the Hemodynamic Regulation of the Secretion of Aldosterone. Circulation 21, 1016 (1960).

9. Bass, D.E., Buskirk, E.R., Iampietro, P.F., Mager, M.:
Comparison of Blood Volume during Physical Conditioning Heat Acclimatization and Sedentary Living.
J. appl. Physiol. 12, 186 (1958).

10. Bass, D.E., Henschel, A.: Responses of Body Fluid Compartments to Heat and Cold.
Physiol. Rev. 36, 128 (1956).

11. Bazett, H.C., Sundermann, F.W., Doupe, J., Scott, Y.C.:
Climatic Effects on the Volume and Composition of Blood in Man.
Amer. J. Physiol. 129, 69 (1940).

12. Berlin, N.J., Goetsch, C., Hyde, G.M., Parsons, R.J.: The Blood Volume in Pregnancy as Determined by P^{32} Labeled Red Blood Cells.
Surg. Gyn. Obst. 97, 173 (1953).

13. Berson, S.A., Yalow, R.S.: The Use of K^{42} or P^{32} Labeled Erythrocytes and J^{131} Tagged Human Serum Albumin in Simultaneous Blood Volume Determinations.
J. Clin. Invest. 31, 572 (1952).

14. Blakely, W.R., Bennett, L.R., Maloney, J.V.: An Evaluation of Preoperative Blood Volume Determination in the Debilitated Surgical Patient.
Surg. Gyn. Obst. 115, 257,(1962).

15. Börner, W., Bracharz, H., Schröder, J.: Über zirkulierendes Plasmavolumen, Kreislaufzeit und Durchmischungszeit von intravenös injiziertem J^{131} Serumalbumin bei gesunden alten Männern.
Verh. dtsch. Ges. Kreislauffschg. 24. Tagg.: 235 (1958).

16. Börner, W., Kolb, J., Schröder, J.: Über die Bedeutung der Körperzusammensetzung für die Größe des zirkulierenden Blutvolumens.
Verh. dtsch. Ges. Kreislauffschg. 25 Tagg.: 316 (1959).

17. dies.: Körperzusammensetzung und zirkulierende Blutmenge.
Klin. Wschr. 37, 734 (1959).

18. Borst, J.G.G., de Vries, L.A.: The Three Types of "Natural" Diuresis.
Lancet 2, 1 (1950).

19. Brandt, J.L., Cartleman, L., Ruskin, H.D., Greenwald, J., K Kelly, J.J.jr.: The Effect of Oral Protein and Glucose Feeding on Splanchnic Blood Flow and Oxygen Utilization in Normal and Cirrhotic Subjects.
J. Clin. Invest. 34, 1017 (1955).

20. Brown, E.J., Hopper, J.jr., Wennesland, R.: Blood Volume and its Regulation.
Ann. Rev. Physiol. 19, 231 (1957).

21. Cassels, D.E., Mosse, M.: Blood Volume and Exercise.
J. Ped. 20, 352 (1942).

22. Chapman, K.M., Pearce, J.W.: Vagal Afferents in the Monkey.
Nature 184, 1237 (1959).

23. Cohn, J.E., Shock, N.W.: Blood Volume Studies in Middle-aged and Elderly Males.
Amer. J. Med. Sci. 217, 388 (1949).

24. Davis, H.A.: Blood Volume Dynamics.
C.C. Thomas, Springfield-Illinois-USA (1962).

25. Davis, J.O.: The Control of Aldosterone Secretion.
Physiologist 5, 65 (1962).

26. ders., Goodkind, M.J., Pechet, M.M., Ball, W.C.: Increased Excretion of Aldosterone in Urine from Dogs with Right-Side Congestive Heart Failure and from Dogs with Thoracic Inferior Vena Cava Constriction.
Amer. J. Physiol. 187, 45 (1956).

27. Dobson, E.L.: Homeostatic Mechanisms.
Brookhaven Symposium in Biology No. 10, Assoc. Univ.: 197 (1958).

28. ders., Kelly, F.J., Mustell, F.P., Lapovsky, R.M., Zemack, M.: The Role of the Liver Circulation in Fluid and Electrolyte Balance.
Research in Burns. Amer. Inst. Biol. Sci. 9, 177 (1962).

29. Documanta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage: 588 (1960).

30. Dontas, A.S., Cottas, C.S.: Arterial Pressure and Volume Contour Relations in Man During Aging.
Amer. Heart J. 64, 57 (1962).

31. Doyle, J.T., Wilson, J.S., Estes, E.H., Warren, J.V.: The Effect of Intravenous Infusions of Physiologic Saline Solution on the Pulmonary Capillary Pressure in Man.
J. Clin. Invest. 30, 345 (1951).

32. Drury, D.R., Henry, J.P., Goodman, J.: Effects of Continuous Pressure Breathing in Kidney Function.
J. Clin. Invest. 26,945 (1947).

33. Eichler, O., Appel, J., Sebening, F.: Versuche über Dextran-Infusionen und ihre physiologischen Folgeerscheinungen.
Klin. Wschr. 32, 127 (1954).

34. Engelbertz, P., Hildebrandt, G.: Tagesrhythmische Schwankungen im Elektrokardiogramm.
Arch. phys. Ther. 5, 361 (1953).

35. Epstein, F.H., Ferguson, T.B.: The Effect of the Formation of an Arteriovenous Fistula upon the Blood Volume.
J. Lab. Clin. Med. 34, 434 (1955).

36. Finlayson, D.C., Dagher, F.J., Vandam, L.D.: Diurnal Variation in Blood Volume of Man.
J. Surg. Res. 4, 286 (1964).

37. Fishman, R.A.: The Failure of Intracranial Pressure Volume Change to Influence Renal Function.
J. Clin. Invest. 32, 847 (1953).

38. Forbes, W.H., Dill, D.B., Hall, F.G.: Effect of Climate upon Volumes of Blood and Tissue Fluid in Man.
Amer. J. Physiol. 130, 739 (1940).

39. Franke, H.: Über den 24-Stunden-Rhythmus des Kreislaufs bei Gesunden und Herzkranken.
Ber. phys. med. Ges. Würzburg 65, 48 (1951).

40. Frawley, J.P., Artz, C.P., Howard, J.M.: Plasma Retention and Urinary Excretion of Dextran and Modified Fluid Gelatin in Combat Casualities.
Surgery 37, 384 (1955).

41. Freyers, G.R.: Effect of Decreased Atmospheric Pressure on Blood Volume of Rats.
Amer. J. Physiol. 171, 459 (1952).

42. Froeschlin, W.: Schocktherapie mit Haemaccel(R), einem neuen Plasmaexpander.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 811 (1962).

43. Gamble, J.L.: Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid.
A Lect. Syll. Cambridge (1958).

44. Gann, D.S., Bartter, F.C.: Buffer Function of the Nerves Arising at the Thyrocarotid Arterial Junction in the Dog.
Amer. J. Physiol. 197, 1229 (1959).

45. Gauer. O.H.: Die Wechselbeziehungen zwischen Herz- und Venensystemen.
Verh. dtsch. Ges. Kreislauffschg. 22, 61 (1956).

46. ders.: Kreislauf des Blutes.
Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Landois-Rosemann, Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, Bd. I: 65-182 (1960).

47. ders., Henry, J.P.: Volumenregulation als unabhängiger physiologischer Parameter.
Klin. Wschr. 34, 356 (1956).

48. dies., Sieker, H.O., Wendt, W.E.: Effect of Negative Pressure Breathing on Urine Flow.
J. Clin. Invest. 33, 287 (1954).

49. Gelin, L.E.: Disturbance of the Flow Properties of Blood and its Counteraction in Surgery.
Acta Chir. Scand. 122, 287 (1961).

50. ders.: Hämatologische Veränderungen bei Trauma.
Bibl. Haemat. 16, 67 (1963).

51. Gelin, L.E., Ingelman, B.: Rheomacrodex - a New Dextran Solution for Rheological Treatment of Impaired Capillary Flow.
Acta Chir. Scand. 122, 294 (1961).

52. Gelin, L.E., Sölvell, L., Zederfeldt, B.: The Plasma Volume Expanding Effect of Low Viscous Dextran and Macrodex.
Acta Chir. Scand. 122, 309 (1961).

53. Gemzell, C.A., Robbe, H., Sjöstrand, T.: Blood Volume and Total Amount of Hemoglobin in Normal Pregnancy.
Acta Obst. Scand. 33, 289 (1954).

54. Gibson, J.G., II., Evans, W.A., jr.: Clinical Studies of the Blood Volume. II. The Relation of Plasma and Total Blood Volume to Venous Pressure, Blood Velocity Rate, Physical Measurement, Age and Sex in Ninety Normal Humans.
J. Clin. Invest. 16, 317 (1937).

55. Gibson, J.G., II., Harris, A.W., Swigert, V.W.: Clinical Studies of the Blood Volume. VIII. Macrocytic and Hypochromic Anemias Due to Chronic Blood Loss, Hemolysis and Miscelaneous Causes, and Polycythemia Vera.
J. Clin. Invest. 18, 621 (1939).

56. Gollwitzer-Meier, K., Kroetz, Ch.: Über den Blutchemismus im Schlaf.
Bioch. Z. 154, 82 (1924).

57. Gregersen, M.J.: Medical Physiology.
Philip Bard. St. Louis, Mosby, Ch. 15 (1956).

58. ders., Cizek, L.J.: Medical Physiology.
Philip Bard. St. Louis, Mosby, Ch. 15 (1956).

59. Gregersen, M.J., Nickerson, J.L.: Relation of Blood Volume and Cardiac Output to Body Type.
J. Appl. Physiol. 3, 329 (1950).

60. Gregersen, M.J., Painter, E.E.: Plasma Volume and "Available Fluid" Changes in Dehydration.
Amer. J. Physiol. 126, 511 (1939).

61. Gregersen, M.J., Rawson, R.A.: Blood Volume.
Physiol. Rev. 39, 307 (1959).

62. Grönwall, A.: Erfahrungen mit einer kolloidalen Infusionslösung von Dextran (Macrodex).
Dtsch. Med. Wschr. 76, 1023 (1951).

63. Gruber, K.F., Siegrist, J.: Der Volumeffekt verschiedener Plasmaersatzstoffe.
Dtsch. Zschr. Chir. 301, 128 (1962).

64. Grünert, R.D., Oeff, K., Schulze, A.: Eigenschaften und Indikationen von Rheomacrodex.
Anaesthesist 11, 302 (1962).

65. Grüning, W., Roth, H.: Das Verhalten des Blutvolumens beim Menschen nach Infusion von Blutersatzflüssigkeiten.
Klin. Wschr. 32, 351 (1954).

66. Hallberg, L.: Blood Volume, Hemolysis and Regeneration of Blood in Pernicious Anemia.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 7, Suppl. 16, 1 (1955).

67. Halmágy, M.: Vortrag, Symposion für Künstliche Ernährung.
Mainz, 29./30.10.1965.

68. Harrison, H.: Dextran as a Plasma Substitute with Plasma Volume and Excretion Studies on Control Patients.
Ann. Surg. 139, 137 (1954).

69. Havers. L., v. Borgstede, J., Breuer, H.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Plasmaexpander.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 730 (1962).

70. Hedlund, S.: Studies on Erythropoiesis and Total Red Cell Volume in Congestive Heart Failure.
Acta Med. Scand. 146, Suppl. 284, 1 (1953).

71. Heilmeyer, L.: Medizinische Spektrophotometrie. Jena 1933.

72. Heim, W., Osten, W.: Klinik und Physiologie der Plasmaexpander-Anwendung.
Bibl. Haemat. 12, 173 (1961).

73. Henry, J.P., Gauer, O.H., Reeves, J.L.: Evidence of the Atrial Location of Receptors Influencing Urine Flow.
Circulation Res. 4, 85 (1956).

74. Henry, J.P., Pearce, J.W.: The Possible Role of Cardiac Atrial Stretch Receptors in the Induction of Changes in Urine Flow.
J. Physiol. 131, 572 (1956).

75. Henschel, A., Mickelson, O., Taylor, H.L., Keys, A.: Plasma Volume and Thiocyanate Space in Famine Edema and Recovery.
Amer. J. Physiol. 150, 170 (1947).

76. Hevesy, G., Zerahn, K.: Determination of the Red Corpuscle Content.
Acta Physiol. Scand. 4, 376 (1942).

77. Hicks, D.A., Hope, A., Turnbull, A.L., Verel, D.: The Estimation and Prediction of Normal Blood Volume.
Clin. Sc. 15, 557 (1956).

78. Hofmann, K.T.: Postoperative Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts.
Urologe 1, 174 (1962).

79. Hosemann, H.: Unterliegen der Menstruationszyklus der Frau und die tägliche Geburtenzahl solaren und lunaren Einflüssen?
Dtsch. Med. Wschr. 75, 815 (1950).

80. Hunsinger, W.A., Willenegger, H., Meier, A.L.: Blutvolumetrie mit J^{131} Albumin nach Infusion von Plasmaersatzmitteln.
Klin. Wschr. 32, 777 (1954).

81. Hutchison, J.L., Freedman, S.O., Richards, B.H., Burgen, A.S.V.: Plasma Volume Expansion and Reactions after Infusion of Autologous and Nonautologous Plasma in Man.
J. Lab. Clin. Med. 56, 734 (1960).

82. Hyde, G.M., Berlin, N.J., Parsons, R.J., Whittington, B.: The Blood Volume Expansion Produced by Gelatin , Serum Albumin, and Plasma.
Surg. Gyn. Obst. 95, 657 (1952).

83. Jores, A.: Die Urineinschränkung in der Nacht.
Dtsch. Arch. klin. Med. 175, 244 (1933).

84. ders.: Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik des Menschen.
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 48, 574 (1935).

85. Judson, W.E., Hatcher, J.D., Halperin, M.H., Wilkins, R.W.: Further Studies on the Antidiuresis and Decrease in Sodium Excretion During Venous Congestion of the Limbs: Its Prevention in Normal Subjects by a Large Transfusion; Its Absence or Presence in Cardiac Patients with or without Congestive Heart Failure.
J. Clin. Invest. 31, 642 (1952).

86. Kaiser, F., Maurath, J.: Kreislaufdynamische 24-Stunden-Rhythmik beim Menschen.
Klin. Wschr. 27, 659 (1949).

87. Kaltreider, N.L., Meneely, G.R.: The Effect of Exercise on the Volume of the Blood.
J. Clin. Invest. 19, 627 (1940).

88. Kaufmann, W., Betz, E., Hundeshagen, H., Marx, H.H., Schlitter, J., Stein, E., Schölmerich, P.: Kreislaufreaktionen bei rascher Erhöhung der Umgebungstemperatur.
Klin. Wschr. 37, 733 (1959).

89. Keys, A., Brozek, J., Henschel, A., Mickelson, O., Taylor, H.L.: The Biology of Human Starvation.
Minneapolis, Vol. I (1950).

90. Kirchner, E.: Fehler und Gefahren der präoperativen Kreislauftherapie in der Alterschirurgie.
Dtsch. Z. Chir. 298, 131 (1961).

91. ders.: Die Bedeutung des Blutvolumenmangels bei der Narkose-Einleitung.
Anaesthesist 11, 132 (1962).

92. ders.: Die Behandlung der akuten tonischen Kreislaufinsuffizienz.
Bibl. Haemat. 16, 127 (1963).

93. ders., Hundeshagen, H., Graul, E.H.: Über die Fehlerbreite der "Blutvolumenbestimmung" mit RISA im Volemetron.
Atompraxis 9, (1963).

94. Kjellberg, S.R., Ruhde, U., Sjöstrand, T.: The Amount of Hemoglobin and the Blood Volume in Relation to the Pulse Rate and Cadiac Volume in Rest. (136-145). Increase of the Amount of Hemoglobin and Blood Volume in Connection with Physical Training. (146-151). The Amount of Hemoglobin (Blood Volume) in Relation to the Pulse Rate and Heart Volume During Work. (152-169).
Acta Physiol. Scand. 19, 136 (1950).

95. Kroetz, Ch.: Die Kreislaufgröße in Gesundheit und Krankheit.
Klin.Wschr. 12, 564 (1933).

96. Krogh, A., Landis, E.M., Turner, A.H.: The Movement of Fluid through the Human Capillary Wall in Relation to Venous Pressure and to the Colloid Osmotic Pressure of the Blood.
J. Clin. Invest. 11, 63 (1932).

97. Ladell, W.S.S.: Changes in Water and Chloride Distribution During Heavy Sweating.
J. Physiol. 108, 440 (1949).

98. Lang, F.: Blutvolumen und Diurese nach Gelatineinfusionen.
Inaugural-Dissertation, Univ. Frauenklinik, Würsburg (1963).

99. Lawrence, J.H.: Polycythemia.
Grune, New York (1955).

100. Lawrence, J.H., Huff, R.L., Siri, W., Wassermann, L.R., Hennessy, Th.G.: A Physiological Study in the Peruvian Andes.
Acta Med. Scand. 142, 117 (1952).

101. Luig, W.S., Sprinz, H.: Blood Volume Changes and Available (Thiocyanate) Fluid Space in Soldiers with Chronic Wound Infections and Associated Nutritional Depletion.
Amer. J. M. Sc. 215, 555 (1948).

102. Manery, J.F.: Water and Electrolyte Metabolism.
Physiol. Rev. 34, 334 (1954).

103. Marinelli, L.D., Quimby, E.H., Hine, G.J., Moore, F.D.: Dosage Determination with Radioactive Isotopes.
Amer. J. Roentg. 59, 260 (1948).

104. Marshall, R.J., Shepherd, J.T.: Interpretation of Changes in "Central" Blood Volume and Slope Volume During Exercise in Man.
J. Clin. Invest. 40, 375 (1962).

105. Maxfield, M.E., Bazett, H.C., Chambers, C.C.: Seasonal and Postural Changes in Blood Volume Determined by a Carbon Monoxide Method, Employing a Differential Electric Photometer for the Estimation of Low Percentage Saturations of Hemoglobin with Carbon Monoxide.
Amer. J. Physiol. 133, 128 (1941).

106. Menzel, W.: Zur Tagesrhythmik des Wasserhaushalts bei Gesunden und Herzkranken.
Zbl. Inn. Med. 59, 529 (1938).

107. ders.: Weitere Untersuchungen über den nächtlichen Wassereinstrom in das Blut.
Zbl. Inn. Med. 60, 16 (1939).

108. ders.: Ein Tagesrhythmus der Flüssigkeits- und Blutmengenveränderungen beim Menschen und seine Bedeutung für den Anfall von Asthma cardiale.
Klin. Wschr. 18, 29 (1940).

109. Menzel, W.: Über einen 24-Stunden Rhythmus im Blutkreislauf des Menschen.
Acta Med. Scand., Suppl. 108, 166 (1940).

110. ders.: Der 24-Stunden Rhythmus des menschlichen Blutkreislaufs.
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 61, 1 (1942).

111. ders.: Langwellige Organperiodik im Rahmen von Regulationsvorgängen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 59, 399 (1953).

112. ders.: Menschliche Tag-Nacht-Rhythmik und Schichtarbeit.
Bruno Schwabe-Verlag, Basel-Stuttgart (1963).

113. Merino, C.F.: Studies in Blood Formation and Destruction in the Polycythemia of High Altitudes.
Blood 5, 1 (1950).

114. Mertz, D.P.: Untersuchungen über die Beeinflussung der Nierenfunktion durch Infusion von Haemaccel bei Gesunden und Nierenkranken.
Arzneimittelforschung 12, Heft 4 (1962).

115. ders.: Die extrazelluläre Flüssigkeit.
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1962).

116. Meyer, L.M., Berlin, N.J., Hyde, G.M., Parsons, R.J., Whittington, B.: Changes in Blood Volume Following Administration of Dextran - Determined by P^{32} Labeled Red Cells.
Surg. Gyn. Obst. 94, 712 (1952).

117. Mills, J.N., Stanbury, S.: Resistent 24-Hour Renal Excretory Rhythm on a 12-Hour Cycle of Activity.
J. Physiol. 117, 22 (1952).

118. Moeller, J., Sykudes, A.: Die Verträglichkeit von Haemaccel(R) - Unter besonderer Berücksichtigung der Nierenfunktion.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 726 (1962).

119. Muldowney, F.P.: The Relationship of Total Red Cells Mass to Lean Body Mass in Man.
Clin. Sc. 16, 163 (1957).

120. Nadler, S.B., Hidalgo, L.U., Bloch, T.: Prediction of Blood Volume in Normal Adults.
Surgery 51, 224 (1962).

121. Nelson, W., Mayerson, H.S., Clark, J.H., Lyons, C.: Studies of Blood Volume in Tetralogy of Fallot and other Types of Congenital Disease.
J. Clin. Invest. 26, 860 (1947).

122. Netter, H.: Wasser- und Elektrolythauhalt.
Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Landois-Rosemann. Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, Bd. I: 370-391 (1960).

123. Noble, R.P., Gregersen, M.J.: Blood Volume in Clinical Shock. I. Mixing Time and Disappearence of T 1824 in Normal Subjects and in Patients in Shock; Determination of Plasma Volume in Man from 10-Minute Sample.
J. Clin. Invest. 25, 158 (1946).

124. dies.: Blood Volume in Clinical Shock. II. The Extent and Cause of Blood Volume Reduction in Traumatic, Hemorrhagic, and Burn Shock.
J. Clin. Invest. 25, 172 (1946).

125. Nonidez, J.F.: Identification of Receptor Areas in the Venae Cavae and Pulmonary Veins which Initiate Reflex Cardiac Acceleration. Amer. J. Anat. 61, 203 (1937).

126. Oeff, K.: Über den Wirkungsmechanismus von kolloiden Plasmaersatzmitteln. Anaesthesist 8, 45 (1959).

127. Osten, W.: Die Behandlung des Sckocks durch Plasmaexpander. Anaesthesist 8, 33 (1959).

128. Paine, R.M., Shock, N.W.: The Variability of Carciac Outpout Estimations Made with the High-Frequency Undamped Balisto-cardiograph. Circulation 1, 1026 (1950).

129. Paintal, A.S.: A Study of Right and Left Atrial Receptors. J. Physiol. 120, 596 (1953).

130. Pearce, J.W.: A Current Concept of the Regulation of Blood Volume. Brit. Heart J. 23, 66 (1961).

131. Peng, M.T., Chien, S., Gregersen, M.J.: Effect of Large Doses of Head Irradiation in Dogs. Amer. J. Physiol. 194, 344 (1958).

132. Popper, H.: Die physiologischen Schwankungen der Nierenarbeit. Klin. Med. (Wien) 134, 196 (1938).

133. Quinke, H.: Über Tag- und Nachtharn. Arch. Exp. Path. Pharm. 32, 211 (1893).

134. Reeve, E.B.: Regulation of Blood Volume. Circulation 21, 1176 (1960).

135. Rein, H., Schneider, M.: Der Blutkreislauf. Einführung in die Physiologie des Menschen. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 100 (1960).

136. dies.: Physiologie des Blutes. Einführung in die Physiologie des Menschen. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 52 (1960).

137. dies.: Salz- und Wasserhaushalt, Stofftransport. Einführung in die Physiologie des Menschen. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 336 (1960).

138. Reininger, E.J., Sapirstein, L.A.: Effect of Digestion on Distribution of Blood Flow in the Rat. Science 126, 1176 (1957).

139. Remington, J.W., Baker, C.H.: Plasma Volume Changes Accompanying Reactions to Infusions of Blood Plasma. Amer. J. Physiol. 197, 143 (1959).

140. dies.: Evalution of Blood Volume Measurement Technics. Circulation Res. 9, 60 (1961).

141. Ritter, K.: Postoperative Änderungen des Blutvolumens nach langsamer Infusion von Sterofundin SKL, Macrodex 6 % und Blut in Abhängigkeit von der präoperativ "induzierten Hypervolämie". Dissertation, Chir. Univ. Klin., Marburg, 1965/66

142. Rochlin, D.B., Shohl, T., Blakemore, W.S.: Blood Volume Changes Associated with Essential Hypertension. Surg. Gyn. Obst. 111, 569 (1960).

143. Rud, J.: Le nombre des globules rouges chez les sujets normaux et leurs variations dans les diverses conditions physiologiques.
Acta med. Scand. 57, 325 (1922).

144. Schega, H.W.: Das Ödem der Magen- und Darmwand nach intravenösen Infusionen.
Dtsch. Z. Chir. 276, 478 (1953).

145. ders.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der osmotherapeutischen Beeinflußbarkeit des Ödems.
Dtsch. Z. Chir. 280, 479 (1955).

146. Schmidt, L.A.M., Iob, V., Flotte, Th, Hodgson, P.E., McMath, M., Arbor, A.: Blood Volume Changes in the Aged.
Surgery 40, 938 (1956).

147. Schmidt, H.A.E., Musshoff, K., Reindell, H., König, K., Burchard, D., Held, E., Keul, J.: Beziehungen zwischen Blutvolumen, Herzvolumen und körperlicher Leistung.
Z. Kreislauffschg. 51, 165 (1962).

148. Schneider, K.W.: Blutmengenbestimmungen bei leukämischen Erkrankungen und ihre klinische Bedeutung.
Z. klin. Med. 153, 256 (1955).

149. Scholer, H., Schnös, M.: Probleme des Blutvolumens in der Cardiologie. Hinweis auf ein neues Gerät auf Isotopen Basis.
Cardiologia 42, 74 (1963).

150. Schreiber, S.S., Rothschild, M.A.: Blood Volume and Heart Disease.
Prog. Card. Dis. 4, 565 (1962).

151. Schröder, J., Börner, W., Qualo, R.: Über die Abhängigkeit der zirkulierenden Blutmenge von der Körperzusammensetzung.
Z. Kreislauffschg. 47, 714 (1958).

152. Schwab, M.: Die Grundlagen der Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie.
Elektrolyt-Symposium, Kassel, 1960.
Melsunger Med. Pharm. Mitteilungen, Heft 93 (1960).

153. Schwaiger, M., Lüttichau, E.v., Schmeiser, K.: Blutvolumen bei chirurgischen Erkrankungen.
Chirurg 23, 150 (1952).

154. Schwaiger, M., Schmeiser, K.: Zur Infusionstherapie nach Eingriffen am Magen.
Chirurg 21, 613 (1950).

155. Schwartzkopff, W.: Zur Wirkung von Dextran als Plasmaexpander.
Z. klin. Med. 157, 156 (1963).

156. Schwartzkopff, W., van der Haegen, K.R., Kolm, H.: Plasmaexpander und physiologische Kochsalzlösung in der Infusionstherapie.
Med. Welt 36, 1891 (1962).

157. Schwartzkopff, W., Rensch, H.: Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von physiologischer Kochsalzlösung und Dextran auf das Verhalten des Plasmavolumens.
Chirurg 32, 293 (1961).

158. Schwartzkopff, W., Weigmann, E.: Zum Verhalten von Dextran (Macrodex) im Organismus.
Anaesthesist 10, 116 (1961).

159. Schwinge, W.: Untersuchungen über den Hämoglobingehalt und die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen in den verschiedenen menschlichen Lebensaltern unter physiologischen Bedingungen.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 73, 299 (1898).

160. Sieker, H.O., Gauer, O.H., Henry, J.P.: Effect of Continuous Negative Pressure Breathing on Water and Electrolyte Excretion by the Human Kidney.
J. Clin. Invest. 33, 572 (1954).

161. Sirota, J.H., Baldwin, D.S., Villarreal, H.: Diurnal Variations of Renal Function in Man.
J. Clin. Invest. 29, 187 (1950).

162. Sjöstrand, T.: The Total Quantity of Hemoglobin in Man and its Relation to Age, Sex, Body Weight and Height.
Acta Physiol. Scand. 18, 324 (1949).

163. ders.: The Regulation of the Blood Distribution in Man.
Acta Physiol. Scand. 26, 312 (1952).

164. ders.: Volume and Distribution of Blood and Their Significance in Regulating the Circulation.
Physiol. Rev. 33, 202 (1953).

165. ders.: Blutverteilung und Regulation des Blutvolumens.
Klin. Wschr. 34, 561 (1956).

166. Smith, E.L., Huggins, R.A., Kraintz, L., Seibert, R.H., Deavers, S.: Determination of Cell Volume in Massive Transfusions Using Fe^{59} und Cr^{51}.
Amer. J. Physiol. 186, 97 (1956).

167. Spealman, C.R., Mewton, M., Post, R.L.: Influence of Environmental Temperature and Posture on Volume and Composition of Blood.
Amer. J. Physiol. 150, 628 (1947).

168. Stauss, M.B., Davis, R.K., Rosenbaum, J.D., Rossmeisl, E.C.: "Water Diuresis" Produced During Recumbency by the Intravenous Infusion of Isotonic Saline Solution.
J. Clin. Invest. 30, 862 (1951).

169. Takino, T.: Jap. Circulat. J. 15, Nr. 1, 1954.
zit. n. Bartter, F.C., Gann, D.S.: siehe 8.!

170. Taylor, H.L., Erickson, L., Henschel, A., Keys, A.: The Effect of Bed Rest on the Volume of Normal Young Men.
Amer. J. Physiol. 144, 227 (1945).

171. Uehlinger, A., Bühlmann, A.: Das Verhalten des Blutvolumens während kurzfristiger körperlicher Arbeit. Bestimmungen mit Cr^{51} und J^{131}-Albumin.
Cardiologia 38, 357 (1961).

172. Verel, D.: Blood Volume Changes in Cyanotic Congenital Heart Disease and Polycythemia Rubra Vera.
Circulation 23, 749 (1961).

173. ders., Bury, J.D., Hope, A.: Blood Volume Changes in Pregnancy and the Puerperium.
Clin. Sc. 15, 1 (1956).

174. Ward, H.C.: The Hourly Variations in the Quantity of Hemoglobin and in the Number of the Corpuscles in Human Blood.
Amer. J Physiol. 11, 394 (1904).

175. Wardsworth, G.R.: The Blood Volume in Normal Women.
Blood 9, 1205 (1954).

176. Warren, J.V., Elkin, D.C., Nickerson, J.L.: The Blood Volume in Patients with Arteriovenous Fistulas.
J. Clin. Invest. 30, 220 (1951).

177. Wassermann, K., Mayerson, H.S.: Plasma Volume Changes Compared with Hematocrit and Plasma Protein Changes after Infusion.
Amer. J. Physiol. 182, 419 (1955).

178. Wennesland, R., Brown, E., Hopper, J., jr., Hodges, J.L., jr., Guttentag, O.E., Scott, K.G., Tucker, I.N., Bradley, B.: Red Cell, Plasma and Blood Volume in Healthy Men Measured by Radiochromium (Cr^{51}) Cell Tagging and Hematocrit: Influence of Age, Somatotype and Habits of Physical Activity on the Variance after Regression of Volumes to Height and Weight Combined.
J. Clin. Invest. 38, 1065 (1959).

179. Wiemers, K.: Grundlagen und Praxis der Infusionstherapie in der Chirurgie.
Dtsch. med. J. 12, 327 (1961).

180. Williams, J.A., Fine, J.: Measurement of Blood Volume with a New Apparatus.
N. Engl. J. Med. 264, 842 (1961).

181. Williams, J.A., Grable, E., Fine, J.: A Semiautomatic Instrument for Measuring Blood Volume.
J. Amer. Med. Ass. 178, 1097 (1961).

182. Wollheim, E.: Die Blutreservoire des Menschen.
Klin. Wschr. 11, 12 (1933).

183. Wollheim, E.: Die aktive Blutmenge bei Gefäßinsuffizienzen.
Klin. Wschr. 33, 1065 (1955).

184. ders., Becker, G., Schneider, K.W.: Die Bestimmung der aktiven Blutmenge mittels Evans Blue, radioaktivem P^{32} und Cr^{51}.
Klin. Wschr. 36, 800 (1958).

185. Wollheim, E., Schneider, K.W.: Das Blutvolumen nach Plasma- und Bluttransfusionen.
Dtsch. Med. Wschr. 83, 1117 (1958).

186. dies., Zissler, J., Eifert, M.: Veränderungen der aktiven Plasma- und Blutmenge nach Plasma- und Bluttransfusionen.
Cardiologia 21, 320 (1952).

187. Yoshimura, H.: Seasonal Changes in Human Body Fluids.
Jap. J. Physiol. 8, 165 (1958).

188. ders., Ogata, K., Itoh, S.: Essential Problems in Climatic Physiology.
Nankodo Publishing Comp., Kyoto, Japan (1960).

189. Zissler, J.: Die aktive Blutmenge kompensierter und dekompensierter Patienten.
Arch. Kreislauffschg. 35, 102 (1961).

Lebenslauf

Am 28.9.1939 wurde ich in Kassel, Esmarchstraße 42, als Sohn des Regierungsrats und Personalgutachters beim Heer Dr. phil. Ernst Ritter und seiner Ehefrau Bertha Ritter geb. Suabedissen geboren.

Vom 1.3.1946 bis zum 10.3.1950 besuchte ich die Volksschule, anschließend vom 1.5.1950 bis zum 28.9.1952 die Mittelschule in Wolfhagen, wohin wir 1943 während des Krieges evakuierten. Nachdem wir wieder nach Kassel zurückgezogen waren, setzte ich dort auf dem Realgymnasium Wilhelmsschule meine Schulausbildung fort bis zum Abschluß durch die Reifeprüfung am 24.2.1959.

Im Sommersemester 1959 begann ich mein Medizinstudium an der Marburger Philipps-Universität. Am 6.8.1960 bestand ich dort das Vorphysikum und anschließend an das fünfte Semester am 27.10.1961 das Physikum. Im sechsten, dem ersten klinischen Semester, studierte ich weiterhin in Marburg, um dann im Sommersemester 1962 mein Medizinstudium in Wien und im anschliessenden Wintersemester 1962/63 an der Freien Universität in Berlin fortzusetzen. Ab Sommersemester 1963 war ich wieder in der Medizinischen Fakultät in Marburg eingeschrieben, wo ich mich im Februar 1965 zum Staatsexamen meldete. Mein Staatsexamen beendete ich am 23.8.1965.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Marburg: Amon, Bock, Braun-Falco, Buchholz, Bücher, Dimroth, Düker, Gedigk, Golenhofen, Gross, Hamm, Hartmann, Hensel, Hess, Hildebrandt, Hornung, Huber, Jacob, Kessler, Lang, Linneweh, Lübbers, Mahr, von Manger-König, Martini, Marx, Mattes, Maurath, du Mesnil de Rochemont, Müller, Niessing, Nieth, Oehmig, Oksche, Sauer, Schleyer, Schmid, Schmitz, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Stein, Stender, Streicher, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle;

in Wien: Braitenberg, Fellinger, Fuchsig, Hoff, Langer, Neuhold, Novotny, Obiditsch-Mayer, Swoboda;

in Berlin: Bücherl, Franke, Gasteiger, Kleberger, Krauland, von Kreß, Lax, Maßhoff, Witt.